

**Die Bedeutung der Immunglobuline und
einiger Serumproteine für die Diagnose
und Verlaufsbeurteilung
akuter Lebererkrankungen**

Rudolf Zetti

*Diss. München
1982*

AUS DEM INSTITUT FÜR KLINISCHE CHEMIE
AM KLINIKUM GROSSHADERN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. M. Knedel

DIE BEDEUTUNG DER IMMUNGLOBULINE UND EINIGER
SERUMPROTEINE FÜR DIE DIAGNOSE UND VERLAUFS-
BEURTEILUNG AKUTER LEBERERKRANKUNGEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Rudolf Zettl
aus München

München 1982

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Knedel
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4. November 1982

Druck: Dissertationsdruck U. Novotny jr. Starnberg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2	PATIENTENGUT UND METHODEN	4
2.1	Patientengut	4
2.2	Methodik	5
2.2.1	Quantitative Serumproteinbestimmung	5
2.2.2	Übrige klinisch-chemische Untersuchungen	8
2.2.3	Statistik	8
2.2.3.1	Präzision der Methode	11
2.3	Normalwerte	16
2.4	Fremduntersuchungen	17
2.4.1	Immunglobuline	17
2.4.1.1	Elektrophoretische und immunelektrophoretische Untersuchungen	17
2.4.2	Übrige Serumparameter	26
3	EIGENUNTERSUCHUNGEN	30
3.1	Serumproteinuntersuchungen:	30
	Virushepatitis A	
3.1.1	Immunglobulin G	30
3.1.2	Immunglobulin A	30
3.1.3	Immunglobulin M	37
3.1.4	Beta-1-A-Globulin	42
3.1.5	Alpha-1-Antitrypsin	47
3.1.6	Alpha-2-Makroglobulin	50
3.1.7	Alpha-2-Haptoglobin	55
3.1.8	Transferrin	55
3.2	Serumproteinuntersuchungen:	61
	Virushepatitis B	
3.2.1	Immunglobulin G	61
3.2.2	Immunglobulin A	66

3.2.3	Immunglobulin M	70
3.2.4	Beta-1-A-Globulin	75
3.2.5	Alpha-1-Antitrypsin	80
3.2.6	Alpha-2-Makroglobulin	84
3.2.7	Alpha-2-Haptoglobin	87
3.2.8	Transferrin	90
3.3	Serumproteinuntersuchungen:	95
	Protrahierter Verlauf mit Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis	
3.3.1	Immunglobulin G	95
3.3.2	Immunglobulin A	99
3.3.3	Immunglobulin M	101
3.3.4	Beta-1-A-Globulin	105
3.3.5	Alpha-1-Antitrypsin	109
3.3.6	Alpha-2-Makroglobulin	112
3.3.7	Alpha-2-Haptoglobin	115
3.3.8	Transferrin	117
3.4	Korrelation Immunglobuline übrige klinisch chemische Parameter	122
3.4.1	Korrelation Alpha-1-Antitrypsin-übrige klinisch chemische Parameter	122
3.5	Kleine Patientenkollektive und Kasuistiken	123
3.5.1	Virushepatitis B bei Drogenabhängigen	123
3.5.2	Virushepatitis B bei Patienten mit Antikoagulantientherapie	124
3.5.3	Posthepatitische Zirrhose	126
3.5.4	Chronisch aggressive Hepatitis	127
4	DISKUSSION	129
4.1	Immunglobuline	129
4.2	Übrige Serumproteine	136
5	ZUSAMMENFASSUNG	138
6	LITERATURVERZEICHNIS	142

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Eine der häufigsten Lebererkrankungen des Menschen ist die Virushepatitis, zudem zählt sie zu den weitverbreitetsten Infektionskrankheiten auf der Erde. Definiert ist die Erkrankung zum einen durch charakteristische histologische Veränderungen, zum anderen durch die krankheitsspezifische klinische Erscheinungsform. Diese setzt sich zusammen aus den Zeichen einer Allgemeininfektion und einer unterschiedlich schweren Schädigung der vorwiegend am Krankheitsprozeß beteiligten Leberzellen, und daraus resultierenden Funktionsstörungen.

Bei einer unkompliziert verlaufenden Virushepatitis muß man mit einer Nekroserate von 20 - 30 % der vorhandenen Hepatozyten rechnen. Auf dem Wege von der Infektion bis zur histologisch und klinisch manifesten Erkrankung haben die Erreger zahlreiche physikalische, chemische und immunologische Barrieren zu überwinden, wobei die Inkubationszeit zwischen 14 Tagen und 6 Monaten schwankt, abhängig von der Erregerart (13,19,31,34,35,41,46,47,73).

Einerseits nimmt nun die Leber eine zentrale Stellung im Proteinstoffwechsel ein, andererseits ist sie ein wichtiger Teil des retikuloendothelialen Systems. Bei Erkrankungen der Leber spiegeln nun die Veränderungen der Immunglobuline in gewissem Maße das Verhalten des Lebermesenchyms im Besonderen und des retikuloendothelialen Systems im Allgemeinen wieder. Somit stellt die Untersuchung des Immunglobulinverhaltens eine wichtige Ergänzung zu den Enzymbestimmungen dar, und erlaubt zudem eine Aussage über das Ausmaß der Mesenchymaktivität der Leber.



Nach Einführung der Elektrophorese, anfänglich der Papierelektrophorese, später der CAF-Elektrophorese sowie der Immunglobulinbestimmungen, wurden verschiedene Mitteilungen über Serumproteinveränderungen bei Lebererkrankungen gemacht. Dabei stellte sich schon sehr bald ein einheitliches Verhalten, insbesondere der Immunglobuline bei chronischen Hepatitisformen heraus, wobei im Allgemeinen eine Immunglobulinvermehrung beschrieben wurde und damit in Verbindung eine Verminderung des Serumalbumins (8,13,15,41,46, 52,54,55,57,68,115,151,152,167). Uneinheitlicher hingegen waren von Anfang an die mitgeteilten Befunde bei der akuten Virushepatitis. So berichten einzelne Autoren über IgM-Vermehrungen (23, 46,57,79,83,93,109,115,153,161) andere wiederum fanden normale IgM-Werte (8,61,176).

Diese Diskrepanz der Befunde findet zum Teil ihre Erklärung in dem uneinheitlichen Krankengut, zum anderen in der Problematik der Festlegung des Krankheitsbeginns bei akuter Virushepatitis; besonders zu erwähnen ist jedoch, daß es sich bei einem Großteil der Mitteilungen um überwiegend punktuelle Untersuchungen handelt, die zu verschiedenen Zeitpunkten während des Verlaufs einer Virushepatitis vorgenommen wurden.

Von entscheidender Bedeutung scheint jedoch die Dynamik des Immunglobulinverhaltens während akuter Lebererkrankungen zu sein, so daß in erster Linie Verlaufsuntersuchungen genauere Aussagen über das Immunglobulinverhalten geben können (15,19,32,46,57,58,129, 153,158,166).

In der vorliegenden Arbeit wird das Verhalten der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und der Serumproteine Al-

pha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Macroglobulin. Alpha-2-Haptoglobulin, Transferrin und β -1-A-Globulin im Verlauf einer akuten Virushepatitis A bzw. B bei normaler Ausheilung und bei protrahiertem Verlauf mit Übergang in eine chronisch persistierende Form beschrieben. Es soll dabei vor allem zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Zeigen verschiedene akute Virushepatitiden unterschiedliche Immunglobulinkonstellationen?
2. Zeigen die oben erwähnten übrigen Serumproteine charakteristische Veränderungen bei verschiedenen Formen der akuten Hepatitis?
3. Lassen sich Veränderungen der Immunglobuline und oben genannter Serumproteine im Verlauf einer Virushepatitis für die Verlaufsbeurteilung und Prognose heranziehen?
4. Gibt es charakteristische Immunglobulinkonstellationen bei protrahiertem Verlauf und bei chronisch persistierender Hepatitis?
5. Bestehen Korrelationen zwischen den Immunglobulinen und den genannten Serumproteinen und biochemischen Parametern für eine Leberparenchymschädigung?
6. Stellenwert der quantitativen Immunglobulinbestimmung für die Diagnosestellung, Verlaufsbeurteilung und Prognose bei akuten Lebererkrankungen?

2 PATIENTENGUT UND METHODIK

2.1 Patientengut

Bei 68 Patienten, die in der ehemaligen I. Medizinischen Klinik der Universität München zur Aufnahme kamen und deren Diagnosen durch biochemische und histologische Parameter gesichert wurden (N = 57) wurden die Immunglobuline, Serumproteine sowie übrige Laborparameter im Verlauf untersucht.

Einteilung nach dem Geschlecht:

Das Patientengut setzt sich zusammen aus 28 Frauen und 40 Männern.

Einteilung nach Altersgruppen:

Gruppe I jünger als 30 Jahre : N = 25

Gruppe II 30 - 45 Jahre: N = 13

Gruppe III älter als 45 Jahre : N = 30

Desweiteren erfolgte die Einteilung des Patientenkollektivs in

1. Patienten mit akuter Virushepatitis ohne Komplikationen

a) Virushepatitis A (n = 22)

b) Virushepatitis B (n = 21)

Die Unterscheidung in Virushepatitis A bzw. Virushepatitis B erfolgte durch Bestimmung des hepatitisassozierten Antigen HBsAG und HAA.

2. Patienten mit akuter Hepatitis und kompliziertem Verlauf, mit späterem Übergang in eine chronisch-persistierende Hepatitis (n = 9)

3. Patienten die zum Zeitpunkt des Ausbruchs einer Virushepatitis unter Antikoagulantien-Therapie standen (n = 7)
4. Kleine Fallgruppen bzw. Einzelfallbesprechungen
 - a) chronisch-agressive Hepatitiden (n = 4)
 - b) Hepatitis bei Rauschgiftsüchtigen (n = 2)
 - c) posthepatische Cirrhose (n = 2)
 - e) akute Cholangitis (n = 1)

2.2 Methodik

2.2.1 Quantitative Serumproteinbestimmung

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline und oben genannter Serumproteine erfolgte nach der von MANCINI et al. entwickelten Methode der einfachen radialen Immundiffusion (105,100) in der Modifikation von AUGENER.

Für die quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgA, IgG, IgM, wurden die Tripartigenplatten der Firma Behring Werke AG verwendet. Für die Bestimmung der übrigen Serumproteine kamen die M-Partigen-Immundiffusionsplatten der Firma Behring Werke AG zur Verwendung.

Als Standard-Seren kamen zur Anwendung für die Tripartigenplatten die Standard-Seren für IgA, IgG, IgM jeweils I, II, III.

Die Meßbereiche für die Immunglobuline A,G,M sowie die übrigen Serumproteine sind folgender Tabelle zu entnehmen:

Immunglobuline (Tri Partigen Platten)

	Probenverdünnung
IgG 20-200 mg/dl	1:10
IgG 30-350 mg/dl	1:1 bis 1:5
IgG 40-400 mg/dl	1:1 bis 1:5

Serumproteine (M-Partigenplatten)

	Probenverdünnung
Alpha-1-Amtitrypsin	5-65 mg/dl 1:10
Alpha-2-Macroglobulin	20-230 mg/dl 1:2
Alpha-2-Haptoglobulin	20-260 mg/dl 1:2
Transferrin	6-75 mg/dl 1:10
β-1-A Globulin	10-120 mg/dl 1:2

Lagen Konzentrationen einzelner Serumproteine außerhalb dieser Meßbereiche, so wurden diese Seren entsprechend verdünnt.

Zur Präzisionskontrolle der einzelnen Serumprotein-Bestimmungen diente ein Präzisionskontrollserum der Firma Behring-Werke. Die Beschickung der einzelnen Platten erfolgte mittels einer Hamilton-Mikroliter-Spritze. Das jeweilige Auftragsvolumen betrug 5 µl.

Im allgemeinen wurden die Proben unverdünnt verwendet, lediglich in der akuten Phase der Virushepatitis war für die Bestimmung des Immunglobulins M eine Verdünnung notwendig.

Auswertung:

Die Diffusionszeit beträgt für Tripartigen und M-Partigen-Platten jeweils 36 Stunden, mit Ausnahme von Immunglobulin M bei den Tripartigen-Platten und Alpha-2-Makro-Globulin bei den M-Partigen-Platten, für diese beiden Serumproteine beträgt die Diffusionszeit jeweils 60 Stunden.

Für die Messung der Präzipitatsdurchmesser benutzten wir ein hierfür modifiziertes Messmikroskop der Firma Zeiss.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines Rechenprogramms auf dem Olivetti-Tisch-Computer P 101 unter Berücksichtigung der terminalen Präzipitatsfläche. Im Gegensatz zur graphischen Methode, nach FAHEY, bei der man den einfachen Durchmesser gegen den Logarithmus der Antigenkonzentration aufträgt, und durch die so erhaltenen Standardpunkte eine von Auge angepasste Eichgerade legt, an der dann die untersuchten Proteinlösungen abgelesen werden könnten, hat die rechnerische Methode den Vorteil, daß die subjektive Anpassung der Eichgerade an die Standardpunkte vermieden wird. Dies geschieht durch die Berechnung der sog. linearen Regressionsgerade für die Standardpunkte nach dem Prinzip der kleinsten Abweichungsquadrate.

Aus den Teildurchmessern der 3 bis 4 Standardpräzipitate werden pro Präzipitat 2 Flächenwerte berechnet, gemittelt und zusammen mit den zugehörigen Standardkonzentrationswerten zur Berechnung der Regressionsgeraden verwendet.

Die Kennwerte der Regressionsgleichung sind zum einen der sog. F_0 -Wert, dem Ordinaten-Abschnitt entsprechend, und zum anderen der Wert c , die Steigung der Regressionsgeraden. Als Maß der Genauigkeit, mit der die zur Auswertung verwandten Standardpunkte um die

Regressionsgerade streuen, beurteilt man die Höhe des Korrelationskoeffizienten r , der mindestens einen Wert von 0.95, besser 0.98 und mehr haben sollte, sowie den Grad der Konzentrationsabweichung des Standardwertes bei Verwendung des nicht an die Regressionsgeraden angepaßten Flächenwertes. Je mehr sich der Wert r der Zahl 1,0 nähert, desto geringer ist die Abweichung von erwarteten Konzentrationswert.

2.2.2 Übrige klinisch-chemische Untersuchungen

Elektrophorese, Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Cholinesterase, Gamma-GT, LDH sowie Hepatitis Assoziiertes Antigen wurden nach üblichen standardisierten Methoden bestimmt.

2.2.3 Statistik

Für die statistische Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen zum einen sowie die Veränderung der Serumproteine und deren Abweichung gegenüber der Norm im Verlauf einer akuten Virushepatitis, wurden die Patienten in zeitlich voneinander verschiedene Kollektive eingeteilt, bezugnehmend auf den Beginn der Erkrankung. Dabei ergab sich sowohl für die Virus-

hepatitis A als auch für die Virushepatitis B folgende Einteilung:

- Gruppe 1 : 10 ± 5 Tage nach Ausbruch der Erkrankung
- Gruppe 2 : 20 ± 5 Tage nach Ausbruch der Erkrankung
- Gruppe 3 : 30 ± 5 Tage nach Ausbruch der Erkrankung
- Gruppe 4 : 40 ± 5 Tage nach Ausbruch der Erkrankung
- Gruppe 5 : 50 ± 5 Tage nach Ausbruch der Erkrankung
- Gruppe 6 : 60 ± 5 Tage nach Ausbruch der Erkrankung
- Gruppe 7 : 70 ± 5 Tage nach Ausbruch der Erkrankung
- Gruppe 8 : 80 ± 5 Tage nach Ausbruch der Erkrankung
- Gruppe 9 : über 90 Tage nach Ausbruch der Erkrankung.

Für die Gruppe der Patienten, bei denen der Übergang in eine chronisch-persistierende Form festgestellt werden konnte, verlängerten wir die Beobachtungszeit, so daß als weitere Gruppen hinzukommen:

- 90 bis 110 Tage nach Ausbruch der Erkrankung
- 110 bis 150 Tage nach Ausbruch der Erkrankung
- über 150 Tage nach Ausbruch der Erkrankung.

Von jeder der genannten Gruppen wurden im einzelnen berechnet der Mittelwert $\bar{X}$, die Standardabweichung s , der Variationskoeffizient V , der R/s -Wert sowie der $s_{\bar{x}}$ -Wert ermittelt.

Zur schnellen Prüfung auf Normalverteilung der einzelnen Kollektive wird das Verfahren von DAVID et al. angewendet, das sich des Quotienten von Spannweite (R) zu Standardabweichung (s) dem sog. R/s -Wert bedient.

Zur Prüfung der Aussagefähigkeit wurden Signifikanzberechnungen von den jeweiligen Mittelwerten der einzelnen Patientengruppen im Vergleich mit den Normalkollektiven unter Berücksichtigung von Standardabweichung, Varianz und Anzahl der Fälle vorgenommen.

Um Verlaufsbeurteilungen auf einem statistisch gesicherten Niveau machen zu können, wurden weiterhin die ermittelten Mittelwerte der einzelnen Patientengruppen untereinander auf ihre signifikanten Unterschiede hin untersucht. Als noch zulässige Signifikanzgrenze wurde dabei das 5%-Niveau gewählt. Signifikanzen auf einem höheren Niveau wurden berücksichtigt.

Der Vergleich zweier Mittelwerte auf Signifikanz des Unterschiedes erfolgte nach dem Zwei-Stichproben-T-Test für unabhängige Zufallsstichproben auf normal verteilten Grundgesamtheiten. Berechnet wurden dabei die Parameter F zur Entscheidung der Homogenität der Varianz sowie die Studentschen-T-Werte für homogene und inhomogene Varianzen, sowie die zugehörigen Freiheitsgrade zur Benutzung der einschlägigen Tafeln. Zur Berechnung von Korrelationen wurde aus einer Stichprobe von Wertepaaren die lineare Regressionsgerade nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate mit dem zugehörigen Korrelationskoeffizienten r und der Streuung $s_{y.x}$ berechnet.

Die Berechnungen auf Signifikanz bzw. Korrelation erfolgten mit einem Computer der Firma Digital-Equipment-Corporation, Modell BDP 15. Bei den Korrelationsberechnungen wurde FORTRAN, bei den Signifikanzberechnungen VOKAL als jeweilige Programmiersprache verwendet.

Des weiteren wurde die prozentuale Abweichung der einzelnen Gruppen-Mittelwerte vom Ausgangswert errechnet, auch dazu jeweils die Standardabweichung s , Variationskoeffizient V , sowie der R/s-Wert. Die jeweils erhaltenen Ergebnisse wurden graphisch dargestellt.

2.2.3.1 Präzision der Methode

Zur Bestimmung der Fehlerbreite der Methode wurden die Konzentrationen aus Mehrfachbestimmungen von Standard-Seren und deren Verdünnungen von allen Platten mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.98 und größer miteinander verglichen (Tab.1).

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß die Streuung um den Mittelwert mit zunehmender Verdünnung steigt. Die Gesamtstreuung aller Standardserenverdünnungen nach Rückrechnung auf die Ausgangskonzentration (in der Tabelle jeweils unterstrichen in der letzten Spalte) schwankt für die untersuchten Proteine zwischen 2,8 % und 9,1 % des Mittelwertes. Die berechneten Mittelwerte selbst weichen kaum von den erwarteten Werten ab.

Protein	N	Verd.	Erw. W.	Gef. $\bar{x}$	s	V%
IgG	19	1:10	98	98,5	3,59	<u>3,6</u>
	28	unv.	1290	1289,6	85,8	<u>6,7</u>
	7	1:10	129	126,0	1,9	1,5
	7	1:20	64,5	68,3	3,6	5,3
	7	1:30	43	42,0	3,4	8,0
	7	1:40	32,25	31,6	2,3	7,2
	35	unv.	1098	1087,8	66,0	<u>6,1</u>
	11	1: 6	183	181,3	2,6	1,4
	9	1:12	91,5	91,4	3,8	4,1
	8	1:20	54,9	56,7	2,1	3,7
	7	1:40	27,45	25,6	2,7	10,6
IgA	12	unv.	340	336,5	11,4	<u>3,4</u>
	8	unv.	340	335,1	5,0	1,5
	4	1:10	34	33,9	2,0	5,9
	6	unv.	175	173,3	7,4	4,2
	8	unv.	58	56,3	3,6	6,4
	24	unv.	322	317,1	8,9	<u>2,8</u>
	6	1:10	32,2	37,0	3,1	8,4
	18	unv.	173	166	4,8	2,9
	15	unv.	68	68,4	2,7	4,0

Tabelle 1

:Ermittlung der Präzision der radialen Immundiffusionsmethode aus Mehrfachbestimmungen von Standardproteinlösungen.

Erw.W. = zu erwartender Wert

Gef.W. = gefundener Mittelwert

Verd. = Verdünnung

Fortsetzung Tabelle 1

Protein	N	Verd.	Erw. W.	Gef. $\bar{x}$	s	V%
IgM	12	unv.	261	246,9	22,4	<u>9,1</u>
	8	unv.	261	259	10,1	3,9
	4	1:10	26,1	22,3	2,1	9,4
	8	unv.	125	127,8	7,0	5,5
	9	unv.	63	64,2	2,7	4,2
	25	unv.	258	267,7	21,5	<u>8,0</u>
	10	unv.	258	259,9	9,3	3,6
	15	1:10	25,8	28,4	3,0	10,7
	35	unv.	135	130,2	4,3	3,3
a ₁ -Anti- trypsin	12	unv.	46	43,6	3,3	7,5
	74	unv.	160	159,3	10,2	<u>6,4</u>
	19	1: 4	40	40,2	1,8	4,4
	20	1: 6	26,6	26,2	2,1	8,0
	18	1: 8	20	20,1	1,1	5,6
	17	1:10	16	15,8	1,2	7,3
	12	unv.	214	206,4	7,4	<u>3,6</u>
	4	1: 3	71,33	69,3	2,3	3,3
	4	1: 6	35,66	34,9	1,5	4,4
	4	1:12	17,84	16,9	0,5	2,8
M-Part	1	1:20	10,7	11,2	---	---
	2	unv.	66	66,7	---	---
	1	1: 3	22	23	---	---
	2	unv.	33	33	---	---
	2	unv.	16,5	15,2	---	---

Fortsetzung Tabelle 1

Protein	N	Verd.	Erw. W.	Gef. $\bar{x}$	s	V%
β_{1a} -Glob.	1	1:2	37,5	37,09	---	---
	1	1:5	15	16,5	---	---
	1	1:8	9,375	9,6	---	---
	1	1:10	7,5	6,07	---	---
M-Part.	20	unv.	30	29,7	1,2	3,9
	27	unv.	60	60	3,2	<u>5,3</u>
	21	unv.	60	59,4	1,5	2,6
	6	1:4	15	15,5	1,5	9,9
	24	unv.	118	120,5	6,3	<u>5,2</u>
	20	unv.	118	118,2	2,8	2,4
	4	1:10	11,8	13,2	0,6	4,2
Trans-ferrin	16	unv.	265	264,8	8,8	<u>3,3</u>
	4	1:8	33,125	33,1	0,7	2,1
	4	1:10	26,5	26,8	1,3	5,0
	4	1:12	22,085	21,6	0,6	2,7
	4	1:15	17,6	17,9	0,5	2,9
M-Part.	23	unv.	20	20	0,8	4,2
	21	unv.	40	39,5	1,5	3,9
	31	unv.	80	80,8	3,3	<u>4,1</u>
	19	unv.	80	80,1	1,2	1,5
	8	1:5	16	16,7	0,7	4,2
	4	1:10	8	7,9	0,6	8,0

Bei jedem Protein stellt die Zeile mit dem unterstrichenen V.K.-Wert Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizienten für die Summe der Einzelbestimmungen nach Rückrechnung auf die Ausgangskonzentration dar. Der hier angegebene V.K. gibt somit den Gesamtfehler der Methode wieder.

2.3 Normalwerte

Auf die Untersuchung der Seren von klinisch gesunden Personen wurde verzichtet, vielmehr wurden die Normalwerte aus dem eigenen Labor, welche in einigen Arbeiten bereits veröffentlicht sind (46,92,93) und die Normwerte der Untersuchungen von BECKER et al. (12) verwendet. Ein Vergleich erfolgt in:

Protein	Kollektiv nach FATEH				Kollektiv nach BECKER			
	N	$\bar{x}$ (mg%)	s	V	N	$\bar{x}$ (mg%)	s	V
IgG	25	1119	200	0,19	150	1250	290	0,23
IgA	26	186	69	0,37	150	210	82	0,44
IgM	26	138	40	0,29	150	140	59	0,42
α 1-Antitrypsin	16	233	38	0,16	150	290	45	0,16
α 2-Makroglob.	16	201	37	0,18	150	261	70	0,27
α 2-Haptoglobin	15	140	63	0,45	150	25-220*		
β _{1A} -Globulin	17	108	15	0,14	150	110	20	0,19
Coeruloplasmin	17	32	8	0,23	150	30	5	0,17
Transferrin	17	206	20	0,10	150	295	55	0,19

Tabelle 2: Normalwerte nach FATEH et al., und BECKER et al.

* Variationsbreite

Quantitative immunologische Proteinbestimmungen der Serumproteine bei Normalpersonen.

Diese Normalwerte zeigen zudem eine gute Übereinstimmung mit den Normalwerten von FAHEY (43) und GLEICHMANN (58).

2.4 **Fremduntersuchungen**

2.4.1 Immunglobuline

2.4.1.1 Elektrophoretische und immunelektrophoretische Untersuchungen

Seit der Einführung der Elektrophorese und später der Immunelektrophorese in die Routineuntersuchung fanden diese Untersuchungen Anwendung bei der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung akuter und chronischer Lebererkrankungen. 1956 und 1957 findet HARTMANN eine verlängerte und dichtere Gammaglobulinlinie, zudem beschreibt er eine β -2-Globulin (IgA) Vermehrung, schloß daraus auf eine Vermehrung von Immunglobulin A und Immunglobulin G im Verlauf einer akuten Hepatitis. Zudem beschreibt er einen raschen Anstieg der Gammaglobulinfraktion in der frühen Phase einer Virushepatitis (66). Ebenfalls finden 1967 MOHNDORF und GLÜGEL (113) eine Vermehrung des Immunglobulin G sowie eine Vermehrung des Alpha-1-Antitrypsins und des Alpha-2-Makroglobulins, wobei letzteres Serumprotein besonders im Anfangsstadium der Virushepatitis vermehrt ist. Bei 6 untersuchten Hepatitisfällen fanden BARGOB et al. keine Veränderungen der Serumkonzentrationen der Immunglobuline (8). Demgegenüber konnten FUCHS und IMMICH 1970 eine Vermehrung der Gammaglobuline sowie der Alpha-2-Globuline im Verlauf einer akuten Virushepatitis feststellen und führten dies vor allem auf eine Reizung von Mesenchymalzellen bzw. das Einwandern von Plasmazellen und anderen RES-Zellen zurück sowie auf eine übermäßige Reaktion extraheptischer Plasmazellen. 1965 fand PILGERSDORFER bei der Virushepatitis-A eine Vermehrung der Gammaglobu-

line, beim Übergang in chronische Formen zugleich eine Verminderung der Albuminfraktion. Auch er führt die vermehrte Gammaglobulinproduktion auf die Vermehrung von Lymphozyten und Plasmazellen innerhalb der Leber zurück. Ähnliche Ergebnisse beschrieben 1963 SCHEIFARTH (147) sowie 1974 STROHM et al. (161), die bei 52 Hepatitis-A-Fällen sowie 52 Hepatitis-B-Fällen die Immunglobuline bei der A-Hepatitis insgesamt stärker vermehrt vorfanden als bei der Virushepatitis-B.

Zusammenfassend ergeben die immunoelektrophoretischen Untersuchungen bei akuter Hepatitis eine Vermehrung der Gammaglobuline, vor allem der Immunglobuline Gamma-M und Gamma-G, wobei vor allem initial ein Gamma-M-Anstieg beschrieben wird. Im Bereich der übrigen Serumproteine werden vor allem die Alpha-2-Globuline häufig vermehrt vorgefunden.

Vorweg soll eine Gruppe von Autoren erwähnt werden, welche zur quantitativen Bestimmung der Immunglobuline nicht die Methode von MANCINI (106) benützte. Zu erwähnen sind besonders Arbeiten von LO GRIPPO, der mit einer modifizierten Diffusionsmethode nach OUCHTERLONY arbeitete, der sog. Micro Double Diffusion. Erstmals führten LO GRIPPO und seine Mitarbeiter 1965 (97) sowie 1966 (100) Verlaufsbestimmungen der Immunglobuline bei 60 internierten, geistig behinderten Kindern, welche an einer Virushepatitis erkrankt waren, durch. Bei gleicher Ausgangslage, gleicher Erregerquelle und nahezu gleicher Therapie für alle Patienten kristallisierte sich folgende Immunglobulinkonstellation heraus. Die primäre Antwort stellte eine Gamma-M-Vermehrung dar, welche im Verlauf von etwa 4-6 Wochen abklingt, zugleich kommt es zu einem Anstieg der Gamma-G-Globuline. Bei 68% der Patienten

konnte noch 6-7 Monate nach Normalisierung der Transaminasen, eine Hypergammaglobulinämie festgestellt werden. 1967 untersucht der gleiche Autor bei 22 hepatitiskranken Erwachsenen die Immunglobuline (12 Virus-A-Hepatitisformen und 9 Virus-B-Hepatitisformen). Beide Gruppen zeigen einen initialen Gamma-M-Anstieg, abfallend im Verlauf bzw. persistierend mit steigenden Gamma-G-Werten. Signifikante Unterschiede im Immunglobulinverhalten bei den beiden Hepatitisformen konnten jedoch nicht festgestellt werden. Zugleich fand er in beiden Gruppen einen Anstieg des Immunglobulins A.

In einer weiteren Arbeit 1968 bestätigt der Autor erneut seine bisher gefundenen Ergebnisse, kann jedoch keine Korrelation finden zwischen der Konzentration der Immunglobuline im Serum und der Schwere des klinischen Krankheitsbildes bei akuter Virushepatitis. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen 1969 HAYASHI und LO GRIPPO (69,101,102), die 80 in einem Heim untergebrachte Kinder untersuchten, welche wiederum an einer Virushepatitis erkrankt waren. Weder konnten Unterschiede zwischen der Virus-A und Virus-B-Hepatitis im Immunglobulinverhalten festgestellt werden, noch konnte eine positive Korrelation zwischen den Immunglobulinkonzentrationen und den Transaminasenwerten gefunden werden.

Mit dem sog. früheren Flockungstest untersucht 1965 F.LEE (95) in wöchentlichen Abständen das Immunglobulinverhalten im Verlauf einer akuten Virushepatitis und findet 5 Tage nach Einsetzen des Icterus Gamma-M am stärksten erhöht und zwar zwischen 450 und 1.200 mg/100 ml, innerhalb von 4 Wochen findet sich ein Abfall in Normbereiche, während jetzt die Gamma-G-Werte ansteigen. Während des gesamten Verlaufes bleibt Gamma-A uncharakteristisch. Der Autor diskutiert dabei

einen Feed-back-Mechanismus zwischen Gamma-M und Gamma-G in der Form, daß nach genügender Produktion des spezifischen Antikörpers Gamma-G die Produktion des unspezifischeren Antikörpers Gamma-M unterdrückt wird.

Ein Großteil der Autoren benutzt zur Bestimmung der Immunglobuline im Verlauf akuter Lebererkrankungen die Immundiffusionsmethode nach MANCINI et al. Faßt man die Ergebnisse eines Großteils dieser Autoren vorweg zusammen, so beschreiben sie im wesentlichen folgendes Immunglobulinverhalten: Die erste Reaktion auf eine Virushepatitis ist ein Anstieg der Gamma-M-Globuline, die im Verlauf einiger Wochen in den meisten Fällen in Normbereiche abfallen, parallel zum Abfall der Gamma-M-Globuline kommt es zu einer Vermehrung der Gamma-G-Globuline, welche über längere Zeit persistiert. Die meisten der Autoren finden relativ unspezifische Veränderungen im Verhalten des Gamma-A-Globulins.

Auf einen Teil der Arbeiten soll im Folgenden etwas genauer eingegangen werden. Erstmals beschreiben TOMASI und TISDALE 1964 (165) bei 6 an Virushepatitis erkrankten Patienten eine leichte Gamma-M-Vermehrung sowie eine eindeutige Gamma-G-Vermehrung, der Quotient Gamma-G zu Gamma-A ist dabei erhöht.

1967 (57) berichten GLEICHMANN und DEICHER von einem 3 - 4-wöchigen Gamma-M-Anstieg, gefolgt von einemmäßig passageren Anstieg des Gamma-G im Verlauf einer akuten Virushepatitis. Gamma-A zeigte dabei keine nennenswerten Veränderungen. Bei Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis war kein Absinken der erhöhten Gamma-M-Werte in Normbereiche festzu-

stellen. Ein Jahr später präzisieren die gleichen Autoren in einer weiteren Arbeit ihre Ergebnisse dahingehend, daß der Höhepunkt der Gamma-M-Vermehrung im Serum bereits in der ersten Woche zu beobachten ist, der des Gamma-G in der zweiten Woche nach Icterusbeginn. Gamma A zeigt während des gesamten Verlaufs keine nennenswerten Veränderungen. Zu gleichen Ergebnissen kommen 1968 P.M. SCHMIDT und A.R. HOFSTETTER (151). Eine Korrelation zwischen dem Rückgang der Transaminasen und dem des IgM konnte nicht gefunden werden.

1969 (46) beschreiben A. FATEH-MOGHADAM et al. das Verhalten der Immunglobuline im Verlauf verschiedener Lebererkrankungen und diskutieren deren Bedeutung für Diagnose- und Verlaufsbeurteilung. Dabei wurden von insgesamt 55 Patienten 15 mit akuter Hepatitis untersucht. Gamma-G war 31,5 % über die Norm vermehrt, Gamma-A 28,7 % und Gamma-M mit 111% am deutlichsten über die Norm erhöht. Eine Korrelation zwischen dem Verhalten der Immunglobuline und dem der Transaminasen im Verlauf konnte nicht gesichert werden, jedoch ergab sich eine positive Korrelation zwischen dem Thymol-Trübungstest und der Gamma-M-Konzentration sowie zwischen der Stärke der mesenchymalen Proliferation und der Höhe der Gamma-A und der Gamma-G-Konzentrationen. Eine negative Korrelation scheint andererseits zu bestehen zwischen Gamma-M und der Lymphozyteninfiltration. Gamma-M fiel im Beobachtungszeitraum in Normalwertbereiche ab. Die IgG-Werte zeigten dazu ein diskordantes Verhalten, wobei bei einem Teil der Pat. ein Rückgang der IgG-Konzentration zu beobachten war, bei einem anderen hingegen eine Zunahme der Gamma-G-Konzentration. Ähnliche Ergebnisse berichten im

gleichen Jahr BONOMO und GILLARDI (23) sowie 1 Jahr später die Autoren KINDLER und KOCH (81) die jedoch eine über 8 Wochen anhaltende Gamma-M-Vermehrung bei 47 an akuter Hepatitis erkrankten Patienten finden, wobei gegen Ende der Beobachtungszeit ein Anstieg der Gamma-G-Werte zu verzeichnen ist. In einer 2. Arbeit aus dem gleichen Jahr untersuchen sie Korrelationen zwischen den Immunglobulinen und Serumenzymparametern im Verlauf einer Virushepatitis und finden keine Korrelation zwischen den Immunglobulinen und dem Verhalten der Transaminasen, jedoch eine schwach positive Korrelation zu Beginn der Erkrankung zwischen den Gamma-M-Globulin-Konzentrationen und den Serumbilirubinwerten.

1971 unterscheiden A. NEUMAYR et al. (118) eine mit Prednisolon behandelte Patientengruppe sowie eine unbehandelte Patientengruppe bei akuter Hepatitis. Sie finden dabei Unterschiede im Gamma-M-Spiegel, bei der behandelten Gruppe finden sie erhöhte Gamma-M-Spiegel bis zum 20. posticterischen Tag, während in der unbehandelten Gruppe die Gamma-M-Konzentration bereits nach 10 Tagen in Normbereiche abfiel. Desgleichen finden sie einen schnelleren Rückgang der Gamma-G-Werte in Normbereiche bei den Immunglobulinen-G gegenüber der unbehandelten Gruppe. Gamma-A zeigt hingegen keine Unterschiede.

Eine Reihe von Autoren untersucht vergleichend das Verhalten der Immunglobuline bei der Virushepatitis-A und der Virushepatitis-B. Zu erwähnen sind die Arbeiten von J.B. GILES und S. KRUGMANN (56) die bei der A-Hepatitis in den ersten 5 Beobachtungstagen einen extrem hohen Gamma-M-Spiegel finden, welcher innerhalb von 35 Tagen in Normbereiche absinkt, bei der B-Hepa-

titis hingegen nur einen leicht erhöhten Gamma-M-Spiegel in der akuten Phase. Ähnliche Ergebnisse berichten 1971 C.J. PETERS et al. (127), welche bei 89% ihrer HBs-Antigen-negativen Patienten höhere Werte als 400 mg/100 ml für Gamma-M in der Initialphase finden, während sie bei ihren HBs-Antigen-positiven Patienten keine höheren Werte als 300 mg/100 ml in der Initialphase der Virus-B-Hepatitis finden. Beim Gamma-G-Globulin ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Hepatitisformen. Zudem ergibt sich bei den Virus-A-Hepatitis-Erkrankten ein Abfall der Gamma-M-Werte über 2 Wochen, bei den Virus-B-Hepatitis-Fällen ist jedoch ein sicherer Abfall im Verlauf der ersten Erkrankungswochen nicht festzustellen. Nahezu gleichlautende Ergebnisse berichten COSTANTINOU et al. in einer Arbeit aus dem Jahre 1972 (32), sie untersuchten insgesamt 165 Patienten, wobei 83 an einer Virus-A-Hepatitis und 82 an einer Virus-B-Hepatitis erkrankt waren. Dabei zeigten die Virus-A-Hepatitis-Formen einen signifikant höheren Gamma-M-Anstieg zu Beginn der Erkrankung mit einem Mittelwert von 334 mg/100 ml für Gamma-M bei der Virus-Hepatitis-A im Gegensatz zu einem Mittelwert von 192 mg/100 ml bei der Virushepatitis-B. Dabei zeigte sich jedoch die Höhe des Gamma-M-Anstiegs nicht abhängig von der Schwere des Krankheitsbildes bzw. vom Alter der jeweilig untersuchten Patienten. Auch beim Gamma-M war der Anstieg bei der Virus-A-Hepatitis deutlicher als der bei der Virus-B-Hepatitis. Die Immunantwort erscheint nach Meinung der Autoren daher bei der Virus-A-Hepatitis deutlicher ausgeprägt zu sein als bei der Virus-B-Hepatitis.

Zu identischen Ergebnissen kommen im gleichen Jahr auch BARETO et al. (9).

Hingegen beschreiben 1974 SUDIN et al. (164) zwar das initial starke Ansteigen der Gamma-M-Werte bei akuter Virushepatitis, finden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Immunglobulinverhalten bei Virus-A und Virus-B-Hepatitis.

Von zahlreichen Autoren werden ähnliche Verlaufsformen der Serumspiegel der Immunglobuline bei akuten Hepatitiserkrankungen beschrieben wie 1972 von KUNZ et al. (9), K. MIEZATO (109), I. RENSCH (138), J. JAMECKI et al. (77), R. NILIUS et al. (119) sowie J.A. SCHWARZ et al. (157).

Einige Autoren berichten jedoch von einer 5-9 Wochen anhaltenden Erhöhung der Gamma-M bzw. Gamma-G-Werte im Verlauf akuter Hepatitis-Erkrankungen, so z.B. K. SCHUHMACHER und G. MERKER-ALZER 1973 (156) die ein Kollektiv von 109 akuten Hepatitiskranken untersuchten und dabei zu Beginn der Beobachtungsperiode die Gamma-M-Werte auf 230 % der Norm erhöht fanden, die Gamma-G-Werte auf 135 % der Norm, sowie die Gamma-A auf 130 % der Norm. Nach 5-9 Wochen haben sich dabei die Gamma-G sowie die Gamma-A-Werte normalisiert, während die Gamma-M-Werte trotz kontinuierlichen Abfalls noch erhöht waren. 1974 beschrieben H. BERTHOLD et al. (17) eine Vermehrung der Gamma-M und Gamma-G-Werte bei akuter Hepatitis, die sich im Verlauf normalisieren, beim Übergang in chronisch persistierende Formen bleiben die IgG und IgM-Erhöhungen weiterbestehen. Desgleichen beschreiben H. ROGES et al. (142) erhöhte Gamma-M-Werte im Verlauf akuter Hepatitiserkrankungen in den ersten 3 Beobachtungswochen, bei 21 von 26 Patienten fallen zwischen der 4. und 6. Beobachtungswoche die Gamma-M-Werte in Normbereiche ab, bei den restlichen Patienten blieb jedoch eine

Gamma-M-Erhöhung bestehen. Daraus schließen die Autoren, daß der Gamma-M-Serumspiegel ein empfindliches Kriterium für die floride Entzündung bzw. die Persistenz einer Entzündungsreaktion darstellt.

Weitere Arbeiten aus den Jahren 1975, 1976 sowie 1977 bestätigen im wesentlichen die bereits beschriebenen Ergebnisse, also einen initialen Gamma-M-Anstieg sowie einen mit dem Gamma-M-Abfall beginnenden Gamma-G-Anstieg (15,19,37,38,54,64,96,116,122,150,163,168). Hingegen beschreibt H.E. MÜLLER (114) 1968 eine starke Gamma-M-Erhöhung, eine schwache Gamma-G-Erhöhung und eine bereits signifikant erhöhte Gamma-A-Konzentration am Anfang einer akuten Virushepatitis. Im gleichen Jahr findet H. HAUGG (70) keine signifikant veränderten Immunglobuline beim Übergang einer akuten Hepatitis in eine chronisch persistierende Form. Nach Untersuchungen von D. GMYREK (61) 1969 besteht im Verlauf einer akuten Hepatitis keine Korrelation zwischen dem Immunglobulinverhalten und der Mesenchymalreaktion, jedoch eine positive Korrelation zwischen Zellericterus und Bilirubin auf der einen sowie den Transaminasen und der Anzahl der Zellnekrosen auf der anderen Seite. H. ROSER (143) beschreibt 1970 während einer akuten Hepatitis einen Anstieg der Gamma-M-Werte zu Beginn, ein Absinken in Normbereiche innerhalb von 3 Monaten kann er jedoch nicht feststellen. Lediglich die Gamma-G-Werte sinken im Verlauf der 3 Monate in Normbereiche ab. K. WOLKO et al. (172) beschreiben bei 10 Patienten mit akuter Virushepatitis während eines Beobachtungszeitraumes von 5 Monaten eine statistisch gesicherte Erhöhung der Gamma-G-Werte, Gamma-A zeigt nur in den ersten 3 Monaten eine Erhöhung, Gamma-M hingegen zeigt keine wesentliche Veränderung.

1974 beschreiben H. HENNIG et al. (71) eine Erhöhung sämtlicher Immunglobulinklassen im Verlauf einer Virushepatitis, desgleichen ZIMMERMANN et al. (174,175).

Einzig C.J. PETERS (127) glaubt aus dem Verhalten der Immunglobuline im Verlauf akuter Lebererkrankungen ätiologische Rückschlüsse ziehen zu können, während A. FATEH-MOGHADAM (46) keinerlei Rückschlüsse aus dem Verhalten der Immunglobuline auf die Ätiologie der Lebererkrankung machen will.

2.4.2 Übrige Serumproteine

Alpha-1-Antitrypsin:

Dieses Serumprotein findet sich im Verlauf akuter Hepatitis-Erkrankungen vermehrt in den Arbeiten von H.E. MÜLLER und MÜLLER von VOIGT (114), H. GOETZ (62), STÖRIKO und SCHWICK (161,162) sowie J.N. MURRAY-LYON (117). Die genannten Autoren beschreiben neben der Alpha-1-Antitrypsin-Vermehrung meist auch eine zusätzliche Vermehrung einzelner Alpha-2-Globuline. Hingegen finden D. VERME et al. (167) eine Verminderung des Alpha-1-Antitrypsins bei akuter Virushepatitis, bei normalen Albumin-Spiegeln.

Transferrin

Dieses Serumprotein wird im Verlauf der Virushepatitis als unauffällig bis geringgradig erhöht von H.E. MÜLLER und MÜLLER von VOIGT (114) beschrieben. Ebenfalls keine Veränderungen gibt R. v.BAEHR et al. (7) an. S. CIESLUK et al. (28) beschreibt das Verhalten des Transferrins bei akuter Virushepatitis. Sie fanden dabei ein korrelierendes Verhalten von Beta-1-A-

Globulin und Transferrin insofern als während der Dauer des Ikterus beide Proteine im Mittelwert leicht erhöht vorlagen. Diese Beobachtung ließ sich jedoch nicht signifikant sichern. Eine Korrelation zur Schwere des Krankheitsbildes und zum HBs-Antigen war mit beiden Proteinen nicht herzustellen.

Alpha-2-Haptoglobin:

Bereits 1961 berichtet WEWELKA (170) von einer Erniedrigung des Alpha-2-Haptoglobins im Verlauf der akuten Hepatitis. Gleiches beschreibt H.J. BRAUN 1972 (24). Er begründet diesen Befund mit einer verminderten Synthese des Haptoglobins, zugleich glaubt er einen Zusammenhang zu erkennen zwischen dem Ausmaß der Leberzellschädigung und der Serum-Haptoglobin-Konzentration. 1973 diskutiert N.B. NEHROHTA (104) einen leichten Alpha-2-Haptoglobin-Abfall im Verlauf der akuten Hepatitis.

S.J. GOLDBERG et al. können bei 67 Australia-Antigen-positiven und 30 Australia-Antigen-negativen Patienten bei insgesamt 57 Patienten einen Haptoglobin-Abfall nachweisen. Bei 22 Australia-Antigen-positiven Patienten sowie bei 13 Australia-Antigen-negativen Patienten war ein ausgiebiger Drogenabusus bekannt. Dabei bieten von den insgesamt 35 drogenabhängigen Patienten 77% einen statistisch signifikanten Haptoglobin-Abfall, im restlichen Patientenkollektiv zeigen jedoch nur 48% einen signifikanten Haptoglobin-Abfall. Hingegen findet L.N. BENISENKO (36) bei 94% seiner Hepatitiskranken eine Hypo-Haptoglobulinämie, er schlüsselt jedoch nicht nach Hepatitis-A und Hepatitis-B auf. Normale Haptoglobin-Werte finden R. v.BAEHR et al. (7), H. GOETZ (62) sowie W.PRELLWITZ et al. (135). Überwiegend normale Werte werden von weiteren Autoren beschrieben (7,62,135,159).

Beta-1-A-Globulin

Normalwerte für das Beta-1-A-Globulin beschreiben A. AGHOSTINI et al. (1), A. EIGNER et al. (2), H. GOETZ (62), R. v.BAEHR et al. (7), D. COSTANTINO et al. (32) D. VERME et al. (167). Genauere Beobachtungen existieren von SCHUHMACHER und GROSS (154), die eine kontinuierliche Erhöhung des Proteins bei akuter Hepatitis beschreiben. Hingegen finden E. ALPERT et al. (4) bei 18 Patienten mit akuter Hepatitis welche zugleich an Arthralgien und Arthritis erkrankt waren, bei einem erniedrigten Gesamtkomplement einen erniedrigten Beta-1-A-Spiegel in den Anfangsphasen der Erkrankung bei anschließender Normalisierung der Serumproteinwerte. Die Autoren vermuten auf Grund der Korrelation der Haut- und Gelenksymptome mit dem Hepatitis-Associated-Antigen auf Grund des erniedrigten Komplementspiegels im akuten Stadium der Erkrankung, daß dieses Serum-Sickness Syndrom durch circulierende Antikörper ausgelöst wird. J.C. KOSMIDIS (87) unterscheidet zwischen Australia-Antigen-negativer und Australia-Antigen-positiver Hepatitis, in Übereinstimmung mit E. ALPERT et al (4) berichten sie bei 13 von 14 Australia-Antigen-positiven Patienten von einem frühen Absinken der Beta-1-A-Spiegel und einem anschließenden Ansteigen nach 25 bis 30 Tagen in überhöhte Bereiche und ein daran sich anschließendes langsames Abgleiten zur Norm.

Bei 16 von 17 Australia-Antigen-negativen Patienten beobachteten die Untersucher bereits nach 5 Tagen ein Ansteigen der ursprünglich verminderten Beta-1-A-Globulin-Spiegel in mäßig überhöhte Werte, daran schließt sich ein rasches Absinken in Normalbereiche an. Der anfängliche Abfall des Serum-Spiegels beim Beta-1-A-Globulin wird dabei mit dem gesteigerten

Verbrauch an Komplement bei der stattfindenden Antigen-Antikörperreaktion erklärt, während der nachfolgende Anstieg durch eine übersteigerte Produktion, ausgelöst durch die niedrigen Serumspiegel, verursacht wird. Allgemein wird bei allen genannten Autoren diskutiert, daß das verschobene Proteinbild bei der Virushepatitis nicht unbedingt Ausdruck quantitativer Veränderungen sein muß, sondern daß es sich dabei genauso gut um eine Umverteilung der Synthese von Proteinen handeln kann. Insbesondere berichtet GEROK (55) von einem vermehrten Aminosäureeinbau im Verlauf der akuten Hepatitis und daraus resultierend einer Steigerung der Protein-Synthese im Vergleich mit einer gesunden Leber. Gleiches beschreiben E. RICHTER et al. (139), die in Leberpunktaten von Hepatitiskranken eine gesteigerte Proteinsynthese nachweisen konnten, wobei diese in der abklingenden Phase der Erkrankung sich rückläufig zeigt.

3 EIGENUNTERSUCHUNGEN

3.1 Serumproteinuntersuchungen: Virushepatitis A

Als Erkrankungstermin gelten erste klinische Symptome wie Gelbverfärbung der Skleren, Dunkelverfärbung des Urins, Hellverfärbung des Stuhls, weiterhin unspezifischere Erscheinungen wie Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Gliederschmerzen, Leberschmerzen.

3.1.1 Immunglobulin G

Für dieses Immunglobulin finden sich von Beginn der Beobachtungszeit ($\pm$ 10 Tage nach dem Auftreten erster Symptome wie oben beschrieben) an statistisch signifikant erhöhte Mittelwerte, welche im weiteren Verlauf ansteigen. Nach 60 Tagen abfallende IgG-Mittelwerte mit Normalisierung gegen Ende der Beobachtungsperiode (3 Monate nach Erkrankungsbeginn).

Im Vergleich zum "Normalkollektiv nach BECKER et al. ist nach 3 Monaten kein signifikanter Unterschied mehr festzustellen, gegenüber dem Referenzkollektiv von FATEH et al. finden sich immer noch signifikant erhöhte Werte.

Nimmt man die Relativmittelwerte, wobei der erste Mittelwert im Beobachtungszeitraum gleich 100% gesetzt wird und vergleicht man alle nachfolgenden Mittelwerte in ihrer prozentualen Abweichung von diesem Ausgangswert so zeigt sich für IgG, daß sämtliche Relativmittelwerte bis 3 Monate nach Erkrankungstermin höher liegen als der Ausgangswert (siehe Tabelle 3, 3a, 3b, 3c sowie Abbildung 1 und 2).

10 ± 5 Tage	t= 4.063 > t _{ya} = 2.228 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=10	t= 4.063 > t _{ya} = 3.169 : auf dem	1%-Niveau signifikant
20 ± 5 Tage	t= 4.406 > t _{ya} = 2.228 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=10	t= 4.406 > t _{ya} = 4.144 : auf dem	0.2%-Niveau signifikant
30 ± 5 Tage	t= 4.674 > t _{ya} = 2.101 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=18	t= 4.674 > t _{ya} = 3.922 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
40 ± 5 Tage	t= 5.353 > t _{ya} = 2.101 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=18	t= 5.353 > t _{ya} = 4.966 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage	t= 4.748 > t _{ya} = 2.120 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=16	t= 4.748 > t _{ya} = 4.015 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
60 ± 5 Tage	t= 4.346 > t _{ya} = 2.228 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=10	t= 4.346 > t _{ya} = 4.144 : auf dem	0.2%-Niveau signifikant
70 ± 5 Tage	t= 5.118 > t _{ya} = 2.201 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=11	t= 5.118 > t _{ya} = 4.437 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
80 ± 5 Tage	t= 3.733 > t _{ya} = 2.365 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=7	t= 3.733 > t _{ya} = 3.449 : auf dem	1%-Niveau signifikant
über 90 Tage	t= 2.402 > t _{ya} = 2.365 : auf dem	5%-Niveau signifikant

Tabelle 3a:

Vergleich der IgG-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis A gegenüber den Normalwerten von FATEH-MOGHADAM et al. nach dem Zweistich-t-Test für unabhängige Zufallsstichproben bei ungleichen Stichprobenumfängen ($n_1 = n_2$). Normalwerte nach FATEH et al. $n = 25$, $\bar{x} = 1119$, $s = 200$.

Kollektiv			
10 ± 5 Tage	t= 3.256 > t _{ya} = 2.262 : auf dem	5%-Niveau	signifikant
y=9	t= 3.256 > t _{ya} = 3.250 : auf dem	1%-Niveau	signifikant
20 ± 5 Tage	t= 3.676 > t _{ya} = 2.179 : auf dem	5%-Niveau	signifikant
y=12	t= 3.676 > t _{ya} = 3.055 : auf dem	1%-Niveau	signifikant
30 ± 5 Tage	t= 3.886 > t _{ya} = 2.110 : auf dem	5%-Niveau	signifikant
y=16	t= 3.886 > t _{ya} = 3.686 : auf dem	0.2%-Niveau	signifikant
40 ± 5 Tage	t= 4.641 > t _{ya} = 2.110 : auf dem	5%-Niveau	signifikant
y=17	t= 4.641 > t _{ya} = 3.965 : auf dem	0.1%-Niveau	signifikant
50 ± 5 Tage	t= 4.589 > t _{ya} = 2.131 : auf dem	5%-Niveau	signifikant
y=15	t= 4.589 > t _{ya} = 4.073 : auf dem	0.1%-Niveau	signifikant
60 ± 5 Tage	t= 3.649 > t _{ya} = 2.262 : auf dem	5%-Niveau	signifikant
y=9	t= 3.649 > t _{ya} = 3.250 : auf dem	1%-Niveau	signifikant
70 ± 5 Tage	t= 4.306 > t _{ya} = 2.228 : auf dem	5%-Niveau	signifikant
y=10	t= 4.306 > t _{ya} = 4.144 : auf dem	0.2%-Niveau	signifikant
80 ± 5 Tage	t= 2.996 > t _{ya} = 2.447 : auf dem	5%-Niveau	signifikant
y=6			
über 90 Tage	t= 1.822 < t _{ya} = 2.110 : <u>nicht</u> signifikant auf dem 5%-Niv.		

Tabelle 3b:

Vergleich der IgG-Mittelwerte im Verlauf der akuten Virus-A-Hepatitis mit den Normalwerten von BECKER et al.

Normalwerte nach BECKER et al.: n= 150, $\bar{x}$ = 150, s= 290

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	9	10	16	17	15	10	10	7	7
$\bar{x}$	1720	1838	1814	1992	1906	1867	1847	1734	1644
s	427.3	500.3	572.7	651.9	622.9	529.4	431.9	422.8	568.6
s ²	182505	250279	328029	425009	388046	280289	186596	178768	323326
R/s	2.60	2.93	4.40	3.77	3.44	2.67	3.44	2.48	2.70
V	24.8	22.2	31.5	22.7	31.2	28.3	23.4	24.4	34.8
s $\bar{x}$	142.4	158.2	143.2	158.1	160.9	167.4	136.6	159.8	214.9

Tabelle 3:

Veränderungen von IgG-Mittelwerten im Verlauf einer akuten Virushepatitis A

n = Fallzahl, $\bar{x}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung, V = Variationskoeffizient

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x}$ = 108.3	115.0	120.9	109.8	114.9	113.3	112.7	95.8
s = 25.4	26.7	30.3	24.0	28.6	36.8	40.8	21.1

Tabelle 3c:

Relativmittelwerte für IgG im Verlauf einer Virushepatitis A.
Ausgangswert 1720 mg% = 100% bei 10 ± 5 Tagen.

3.1.2 Immunglobulin A

Mit den Normalwerten nach FATEH et al. verglichen ergibt sich eine gering signifikante Erhöhung des IgA bis zum Zeitraum 60 +/- 5 Tage nach Erkrankungsbeginn, dann ist keine signifikante Veränderung mehr zu verzeichnen.

Beim Vergleich mit dem Normkollektiv nach BECKER et al. ist lediglich der Wert 60 +/- 6 Tage nach Erkrankungsbeginn erhöht (siehe Tabelle 4, 4a, 4b, 4c sowie Abbildung 1 und 3).

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	9	10	15	16	13	9	9	8	8
$\bar{x}$	258.3	303.4	268.5	258.9	309.6	233.1	211.2	289.9	206.8
s	80.4	135.7	124.3	138.1	137.1	83.7	66.2	112.7	95.7
s ²	6465	18419	15455	19085	18803	7021	4385	12717	9174
R/s	2.83	3.02	3.43	4.11	3.30	3.48	3.02	2.73	2.69
V	31.1	44.7	46.4	53.3	44.2	35.9	31.4	38.9	46.3
s $\bar{x}$	26.8	42.9	32.1	34.5	38.0	27.9	22.1	39.8	33.8

Tabelle 4:

Veränderungen der IgA-Mittelwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis A

Kollektiv

10 ± 5 Tage y=13	$t = 2.408 \geq t_{ya} = 2.160$: auf dem	5%-Niveau signifikant
20 ± 5 Tage y=11	$t = 2.609 \geq t_{ya} = 2.201$: auf dem	5%-Niveau signifikant
30 ± 5 Tage y=20	$t = 2.368 \geq t_{ya} = 2.086$: auf dem	5%-Niveau signifikant
40 ± 5 Tage y=20	$t = 1.965 < t_{ya} = 2.086$: <u>nicht</u> signifikant auf dem 5%-Niv.	
50 ± 5 Tage y=16	$t = 3.062 \geq t_{ya} = 2.120$: auf dem	5%-Niveau signifikant

Tabelle 4a:

Vergleich der IgA-Mittelwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis A mit den Normalwerten von FATEH et al.

Normalwerte nach FATEH et al.: $n = 26$, $\bar{x} = 186$, $s = 69$

Beim Vergleich mit dem Normkollektiv nach BECKER et al. zeigt sich lediglich der IgA-Mittelwert im Beobachtungszeitraum 60 ± 5 Tage signifikant erhöht.

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x}$ = 101.7	89.1	104.9	99.4	86.5	91.9	85.4	81.9
s = 24.6	26.9	25.9	22.6	10.8	16.0	16.5	21.7

Tabelle 4c:

Relativmittelwerte für IgA im Verlauf einer akuten Virushepatitis A. Ausgangswert 258.3 mg% = 100% bei 10 ± 5 Tagen.

3.1.3 Immunglobulin M

Im Vergleich mit beiden Normkollektiven ergibt sich für IGM ein initialer Anstieg, mit rasch folgendem Abfall der Serumkonzentrationen innerhalb der ersten 30 Tage nach Krankheitsbeginn. Nach Abschluß der Beobachtungsperiode hatten sich die IGM-Mittelwerte verglichen mit beiden Normkollektiven wieder normalisiert.

Zudem konnte der Abfall der IGM-Mittelwerte im Verlauf statistisch gesichert werden, das heißt die Werte am Ende der Beobachtungsperiode sind signifikant kleiner als jene am Anfang der Beobachtungsperiode (siehe Tabelle 5a, 5b, 5c sowie Abbildung 1, 3).

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	9	8	12	14	12	9	8	8	8
$\bar{x}$	345.6	260.8	234.0	261.8	209.3	215.4	211.1	189.4	145.8
s	172.1	148.5	163.5	99.5	77.7	93.2	42.4	68.5	54.9
s^2	29637	22053	2674	9918	6052	8686	1802	4694	3024
R/s	2.98	3.12	3.00	3.58	3.53	3.18	2.82	2.55	2.81
V	49.9	56.9	64.3	38.1	37.2	43.2	20.1	36.1	37.1
$s\bar{x}$	57.4	52.5	47.2	26.6	22.4	31.1	15.0	25.8	22.4

Tabelle 5:

IgM-Mittelwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis A

Kollektiv			
10 ± 5 Tage	t= 3.584 > t _{ya} = 2.306	: auf dem	5%-Niveau signifikant
y=8	t= 3.584 > t _{ya} = 3.335	: auf dem	1%-Niveau signifikant
20 ± 5 Tage	t= 2.298 < t _{ya} = 2.365	: <u>nicht</u> signifikant	auf dem 5%-Niv.
y=7			
30 ± 5 Tage	t= 2.424 > t _{ya} = 2.179	: auf dem	5%-Niveau signifikant
y=12			
40 ± 5 Tage	t= 4.440 > t _{ya} = 2.120	: auf dem	5%-Niveau signifikant
y=16	t= 4.440 > t _{ya} = 4.015	: auf dem	0.1%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage	t= 2.993 > t _{ya} = 2.145	: auf dem	5%-Niveau signifikant
y=14	t= 2.993 > t _{ya} = 2.977	: auf dem	1%-Niveau signifikant
60 ± 5 Tage	t= 2.416 > t _{ya} = 2.262	: auf dem	5%-Niveau signifikant
y=9			
70 ± 5 Tage	t= 4.317 > t _{ya} = 2.179	: auf dem	5%-Niveau signifikant
y=12	t= 4.317 > t _{ya} = 3.930	: auf dem	0.2%-Niveau signifikant
80 ± 5 Tage	t= 2.232 < t _{ya} = 2.306	: <u>nicht</u> signifikant	auf dem 5%-Niv.
y=8			
über 90 Tage	t= 0.328 < t _{ya} = 2.365	: <u>nicht</u> signifikant	auf dem 5%-Niv.

Tabelle 5a:

Vergleich der IgM-Mittelwerte im Verlauf einer akuten Virus-hepatitis A mit den Normalwerten von FATEH MOGHADAM et al.

Normwerte nach FATEH et al.: n= 26, $\bar{x}$ = 138, s= 40

Kollektiv		
10 ± 5 Tage	t= 3.570 > t _{ya} = 2.306 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=8	t= 3.570 > t _{ya} = 3.315 : auf dem	1%-Niveau signifikant
20 ± 5 Tage	t= 2.291 < t _{ya} = 2.365 : <u>nicht</u> signifikant auf dem	5%-Niv.
30 ± 5 Tage	t= 2.402 > t _{ya} = 2.201 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=11		
40 ± 5 Tage	t= 4.484 > t _{ya} = 2.145 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=14	t= 4.484 > t _{ya} = 4.140 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage	t= 3.004 > t _{ya} = 2.179 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=12	t= 3.004 > t _{ya} = 2.681 : auf dem	2%-Niveau signifikant
60 ± 5 Tage	t= 2.386 > t _{ya} = 2.306 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=8		
70 ± 5 Tage	t= 4.504 > t _{ya} = 2.622 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=9	t= 4.504 > t _{ya} = 3.250 : auf dem	1%-Niveau signifikant
80 ± 5 Tage	<u>nicht</u> signifikant auf dem	5%-Niveau
über 90 Tage	<u>nicht</u> signifikant auf dem	5%-Niveau

Tabelle 5b:

Vergleich der IgM-Mittelwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis A mit den Normalwerten von BECKER et al.

Normwerte nach BECKER et al.: n= 150, $\bar{x}$ = 140, s= 59

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x}$ = 85.4	67.0	81.4	71.9	83.2	84.1	56.1	50.7
s = 20.8	20.0	26.1	25.5	51.2	23.9	26.5	24.7

Tabelle 5c:

Relativmittelwerte für IgM im Verlauf einer akuten Virus-hepatitis A. Ausgangswert: 345.6 mg% = 100% bei 10 ± 5 Tagen.

Zum Beweis der Signifikanz des IgM-Abfalls im Verlauf von 3 Monaten vergleichen wir den IgM Mittelwert zu Beginn der Beobachtungszeit (10+/-5Tage) mit dem am Ende der Beobachtungszeit (über 90 Tage).

Zur Elimination der hohen Streuungen arbeiten wir mit den transformierten Werten, nämlich den dekadischen Logarithmen von n, $\bar{x}$ und s.

Es finden sich folgende t-Werte:

$t = 3.336, t_{ya} = 3.143$: auf dem 2%-Niveau signifikant.
Vergleich des Anfangsmittelwertes mit dem nach 80±5 Tagen:

$t = 3.556, t_{ya} = 3.106$: auf dem 2% Niveau signifikant.

Somit läßt sich sagen, daß der IgM Abfall im Beobachtungszeitraum von 3 Monaten auf dem 2% Niveau statistisch zu sichern ist.

3.1.4 Beta-1-A-Globulin

Im Vergleich mit beiden Normkollektiven zeigt dieses Serum-Protein einen Anstieg über Normalwerte vom Tag 20 - 80 nach Krankheitsbeginn, während in den ersten 20 Tagen nach Krankheitsbeginn keine signifikante Veränderung gegenüber den Normwerten zu erkennen ist.

3 Monate nach Erkrankungsbeginn sind die Beta-1-A-Globulin-Mittelwerte nicht mehr signifikant unterschiedlich zu beiden Normalwerten.

Der Verlauf der Relativmittelwerte dieses Serumproteins zeigt bis zum Beobachtungszeitraum 70 - 80 Tage nach Erkrankungsbeginn eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert, danach kommt es zum Abfall und zu einer Verminderung gegenüber dem Ausgangswert (siehe Tabelle 6, 6a, 6b, 6c sowie Abbildung 1 und 3).

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x}$ = 118.2	117.3	114.9	124.3	114.4	104.4	95.1	79.1
s = 39.6	26.2	44.1	66.3	52.4	44.9	24.4	22.6

Tabelle 6c:

Relativmittelwerte für β -1-A-Globulin im Verlauf einer Virushepatitis A. Ausgangswert: 112,3 mg% bei 10 ± 5 Tagen.

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	9	9	14	14	12	9	10	6	8
$\bar{x}$	112.5	151.3	131.2	135.2	136.1	152.1	141.2	95.0	92.1
s	33.7	44.3	36.7	41.2	48.1	59.2	37.8	25.4	30.3
s^2	1140	1968	1352	1696	2319	3502	1429	647	933
R/s	2.78	2.99	3.18	3.71	3.55	3.97		2.43	2.94
V	30.1	29.3	28.1	30.4	35.3	38.9		26.7	33.1
$s_{\bar{x}}$	11.2	14.7	9.8	11.0	13.9	19.7		10.3	10.8

Tabelle 6:

Beta-1-A-Mittelwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis A

Kollektiv

20 ± 5 Tage $t = 2.824 > t_{ya} = 2.821$: auf dem 2%-Niveau signifikant erhöht
 $y=9$

30 ± 5 Tage $t = 2.214 > t_{ya} = 2.201$: auf dem 5%-Niveau signifikant erhöht
 $y=17$

40 ± 5 Tage $t = 2.355 > t_{ya} = 2.086$: auf dem 5%-Niveau signifikant erhöht
 $y=16$

70 ± 5 Tage $t = 2.657 > t_{ya} = 2.120$: auf dem 5%-Niveau signifikant erhöht
 $y=11$

Tabelle 6a:

Vergleich der β -1-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis A mit den Normalwerten von FATEH et al.: $n = 17$, $\bar{x} = 108$, $s = 15$

Kollektiv

20 ± 5 Tage $t = 2.600 > t_{ya} = 2.365$: auf dem 5%-Niveau signifikant erhöht
 $y=7$

30 ± 5 Tage $t = 2.247 > t_{ya} = 2.145$: auf dem 5%-Niveau signifikant erhöht
 $y=14$

70 ± 5 Tage $t = 2.569 > t_{ya} = 2.262$: auf dem 5%-Niveau signifikant erhöht
 $y=9$

Tabelle 6b:

Vergleich der β -1-A-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis A mit den Normalwerten nach BECKER et al.: $n = 150$, $\bar{x} = 110$, $s = 20$

VIRUSHEPATITIS A

● Mittelwerte im Verlauf ●

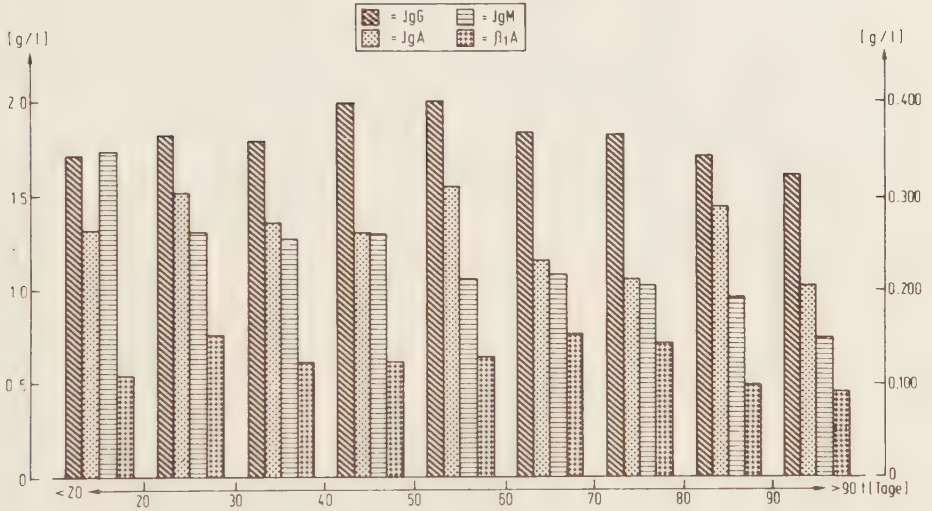


Abb.1: Mittelwerte für IgG, IgA, IgM, Beta-1-A-Globulin bei Hepatitis A

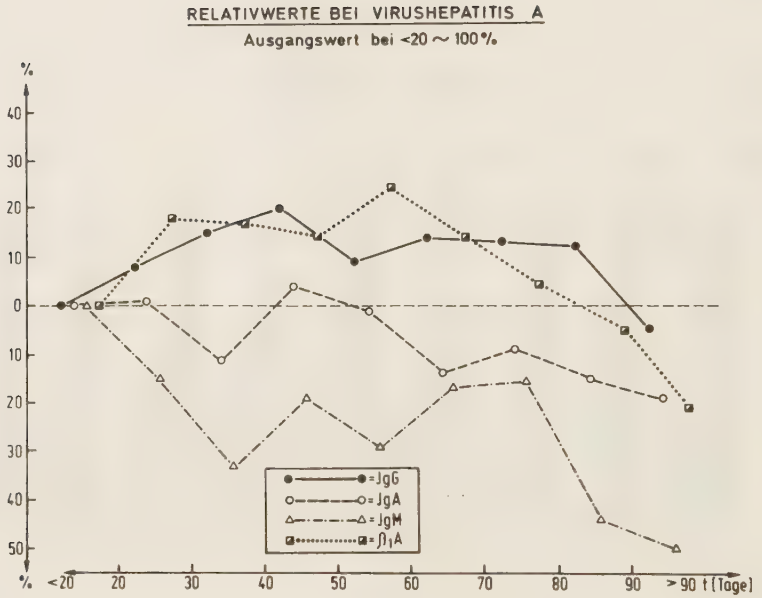


Abb.3: Relativmittelwerte für IgG, IgA, IgM, Beta-1-A-Globulin bei Hepatitis A

3.1.5 Alpha-1-Antitrypsin

Verglichen mit beiden Referenzkollektiven sind die Alpha-1-Antitrypsin-Mittelwerte bis 60±5Tage signifikant erhöht. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem allmählichen Abfall der Alpha-1-Antitrypsin-Mittelwerte, so daß am Ende der Beobachtungszeit keine signifikante Veränderung gegenüber beiden Kollektiven mehr festzustellen ist. Im Vergleich zum Normkollektiv nach BECKER et al. zeigen die Alpha-1-Antitrypsin-Mittelwerte bereits nach 1 Monat keinen Unterschied mehr (s. Tabelle 7, 7a, 7b, 7c sowie Abbildung 2 und 4).

Die Relativ-Mittelwerte für Alpha-1-Antitrypsin sinken anfänglich gegenüber dem Ausgangswert ab, im Beobachtungszeitraum 60 ± 5 Tage nach Krankheitsbeginn kommt es zu einem kurzfristigen Anstieg auf das Niveau des Ausgangswertes mit einem dann darauf anschließenden erneutem Absinken.

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x}$ = 98.0	87.6	90.4	83.1	100.1	75.0	74.0	85.8
s= 26.3	30.0	22.4	33.6	23.1	27.1	20.6	31.3

Tabelle 7a:

Relativmittelwerte für Alpha-1-Antitrypsin im Verlauf einer Virushepatitis A. Ausgangswert 426,1 mg% = 100%

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	9	9	14	13	13	10	7	4	8
$\bar{x}$	426.1	373.4	329.4	325.9	297.7	310.6	283	219.5	315.1
s	123.5	122.3	94.5	66.4	103.4	101.1	77.7	49.7	116.8
s^2	15255	14977	8930	4421	10666	10227	6052	2473	13657
R/s	3.44	2.46	3.16	3.44	3.63	3.03	3.18	2.39	2.57
V	28.9	32.7	28.6	20.4	34.6	32.5	27.4	22.6	37.1
$s\bar{x}$	41.2	40.7	25.2	13.4	28.6	31.9	29.4	24.8	41.3

Tabelle 7:

Alpha-1-Antitrypsin Mittelwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis A

Kollektiv			
10 ± 5 Tage	t= 4.568 > t _{ya} = 2.262 : auf dem	5%-Niveau	signifikant
y=9	t= 4.568 > t _{ya} = 4.297 : auf dem	0.2%-Niveau	signifikant
20 ± 5 Tage	t= 2.352 > t _{ya} = 2.262 : auf dem	5%-Niveau	signifikant
y=9	t= 3.352 > t _{ya} = 3.250 : auf dem	1%-Niveau	signifikant
30 ± 5 Tage	t= 3.573 > t _{ya} = 2.110 : auf dem	5%-Niveau	signifikant
y=17	t= 3.573 > t _{ya} = 2.898 : auf dem	1%-Niveau	signifikant
40 ± 5 Tage	t= 4.4781 > t _{ya} = 2.093 : auf dem	5%-Niveau	signifikant
y=19	t= 4.478 > t _{ya} = 3.883 : auf dem	0.1%-Niveau	signifikant
50 ± 5 Tage	t= 2.144 > t _{ya} = 2.131 : auf dem	5%-Niveau	gesichert
y=15			
60 ± 5 Tage	t= 2.201 > t _{ya} = 2.201 : auf dem	5%-Niveau	gesichert
y=11			
70 ± 5 Tage	nicht signifikant unterschiedlich		
80 ± 5 Tage	nicht signifikant unterschiedlich		
über 90 Tage	nicht signifikant unterschiedlich		

Tabelle 7a:

Vergleich der Alpha-1-Antitrypsin-Mittelwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis mit den Normalwerten von FATEH MOGHADAM et al.

Normwerte nach FATEH et al.: n= 16, $\bar{x}$ = 233, s= 38

3.1.6 Alpha-2-Macroglobulin

Die Mittelwerte dieses Serumproteins zeigen im Vergleich mit den Normwerten nach FATEH et al. eine konstante Konzentrationserhöhung im gesamten Beobachtungszeitraum. Im Vergleich mit Normwerten nach BECKER et al. findet sich nur eine kurzfristige Erhöhung im Beobachtungszeitraum von 50 - 60 Tage nach Krankheitsbeginn, während alle übrigen Werte keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

Die Relativ-Mittelwerte des Alpha-2-Makroglobulins sind in einem Beobachtungszeitraum von 3 Monaten nach Krankheitsbeginn gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Danach ergibt sich eine geringgradige Verminderung gegenüber den Anfangswerten (siehe Tabelle 8, 8a, 8b, 8c sowie Abbildung 2 und 4).

50 ± 5 Tage $t = 2.339 > t_{ya} = 2.160$: auf dem 5%-Niveau signifikant
 $y=13$

Tabelle 8b:

Vergleich der Alpha-2-Macroglobulinmittelwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis A mit den Normwerten nach BECKER et al.: $n = 150$, $\bar{x} = 201$, $s = 37$

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	9	8	12	14	12	9	8	7	7
$\bar{x}$	264.0	309.6	300.8	289.2	309.0	299.2	290.7	261.4	278.2
s	67.1	80.4	72.7	57.2	68.2	53.4	85.3	60.6	72.1
s^2	4506	6466	5288	3276	4662	2845	7292	3680	5187
R/s		2.81	3.96	3.54	3.92	2.84	3.07	3.03	2.72
V		25.9	24.2	19.8	22.1	17.8	29.4	23.3	25.8
$s\bar{x}$		28.4	20.9	15.3	19.7	17.7	30.1	22.9	27.2

Tabelle 8:

Alpha-2-Macroglobulinmittelwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis A

Kollektiv:

10 ± 5 Tage y=11	t= 2.602 > t _{ya} = 2.201 : auf dem	5%-Niveau signifikant
20 ± 5 Tage y=9	t= 3.633 > t _{ya} = 2.093 : auf dem	5%-Niveau signifikant
30 ± 5 Tage y=16	t= 4.351 > t _{ya} = 2.120 : auf dem t= 4.351 > t _{ya} = 4.015 : auf dem	5%-Niveau signifikant 0.1%-Niveau signifikant
40 ± 5 Tage y=23	t= 4.934 > t _{ya} = 2.069 : auf dem t= 4.934 > t _{ya} = 4.693 : auf dem	5%-Niveau signifikant 0.01%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage y=17	t= 4.960 > t _{ya} = 2.110 : auf dem t= 4.960 > t _{ya} = 3.965 : auf dem	5%-Niveau signifikant 0.1%-Niveau signifikant
60 ± 5 Tage y=13	t= 4.906 > t _{ya} = 2.160 : auf dem t= 4.906 > t _{ya} = 4.221 : auf dem	5%-Niveau signifikant 0.1%-Niveau signifikant
70 ± 5 Tage y=9	t= 2.841 > t _{ya} = 2.262 : auf dem t= 2.841 > t _{ya} = 2.821 : auf dem	5%-Niveau signifikant 2%-Niveau signifikant
80 ± 5 Tage	t= 2.443 > t _{ya} = 2.262 : auf dem	5%-Niveau signifikant
über 90 Tage	t= 2.685 > t _{ya} = 2.306 : auf dem	5%-Niveau signifikant

Tabelle 8a:

Vergleich der Alpha-2-Macroglobulin-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis A mit den Normwerten nach FATEH et al.:
n= 16, $\bar{x}$ = 201, s= 37.

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x}$ = 113.5	125.8	108.9	119.1	107.5	102.5	100.5	98.9
s = 10.9	30.6	28.9	32.6	24.2	25.5	24.4	37.7

Tabelle 8c:

Relativmittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis A für Alpha-2-Macroglobulin. Ausgangswert 264 mg% = 100%

3.1.7 Alpha-2-Haptoglobin

Die Mittelwerte dieses Serumproteins sind insgesamt nicht signifikant unterschiedlich zu den Normwerten nach FATEH und BECKER et al. Lediglich im Beobachtungszeitraum 80±90 Tage nach Erkrankungsbeginn ergibt sich eine signifikante Erhöhung des Haptoglobin-Mittelwertes gegenüber dem Normkollektiv nach FATEH.

Die Relativ-Mittelwerte erscheinen alle erhöht gegenüber dem Ausgangswert, wobei jedoch die enorm hohen Standardabweichungen und die große Streubreite keine sichere Interpretation erlauben (siehe Tabelle 9, 9a, 9b, 9c sowie Abbildung 2 und 4).

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	9	9	12	11	10	9	8	8	6
$\bar{x}$	126	123	139.7	104.7	147.7	114.1	113	94	135.3
s	81.8	52.8	75.6	63.8	71.5	70.4	48.3	27.6	51.1
s^2	6694	2798	5727	4072	5114	4965	2333	762	2604
R/s	3.9	2.94	3.69	3.14	3.28	2.76	3.00	2.86	2.29
V	64.9	43.0	54.1	60.9	48.2	61.7	42.7	29.3	37.7
$s\bar{x}$	27.3	17.6	21.8	19.2	22.6	23.4	17.1	11.2	20.8

Tabelle 9:

Alpha-2-Haptoglobinmittelwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis A

Kollektiv

80 ± 5 Tage $t = 2.325 > t_{\alpha} = 2.080$: auf den 5%-Niveau signifikant
 $y=21$

Tabelle 9a:

Vergleich der Alpha-2-Haptoglobinmittelwerte mit den Normwerten nach FATEH et al. $n = 15$, $\bar{x} = 140$, $s = 63$

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x} = 159.2$	178.3	121.8	241.8	232.3	276.3	222.5	259.3
$s = 118.6$	134.9	89.3	251.0	233.0	290.0	290.0	239.0

Tabelle 9c:

Relativmittelwerte für Alpha-2-Haptoglobin im Verlauf einer akuten Virushepatitis A. Ausgangswert 126 mg% = 100%.

3.1.8 Transferrin

Im Vergleich zu den Normwerten nach FATEH et al. zeigen die Transferrin-Mittelwerte im Verlauf eine kontinuierliche Erhöhung über den Normbereich hinaus, wobei auch nach Abschluß der Beobachtungszeit keine Normalisierung eingetreten ist.

Im Vergleich zum Normkollektiv nach BECKER et al. finden sich die Transferrin-Mittelwerte im Zeitabschnitt 40 ± 60 Tage nach Erkrankungsbeginn signifikant erhöht, in allen übrigen Abschnitten ergibt sich kein Unterschied zu den Normwerten.

Die Relativ-Mittelwerte des Transferrin sind gegenüber dem Ausgangswert, bis 80 Tage nach Erkrankungsbeginn erhöht, danach mäßig erniedrigt gegenüber dem Ausgangswert (siehe Tabelle 10, 10a, 10b, 10c sowie Abbildung 2 und 4).

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	9	9	12	13	12	11	9	6	7
$\bar{x}$	292.4	312.4	301.6	330.2	340.1	326.3	324.6	273.5	302.5
s	56.2	85.2	64.7	41.1	55.1	57.5	47.2	62.8	56.6
s ²	3157	7267	4165	1685	3060	3315	2224	3946	733
R/s	2.86	2.85	3.62	3.40	3.18	3.45	3.26	2.57	3.32
V	19.2	27.2	21.4	12.4	16.2	17.6	14.5	22.9	28.3
s $\bar{x}$	18.7	28.4	18.6	11.3	15.9	17.4	15.7	25.6	32.3

Tabelle 10:

Transferrinmittelwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis A

Kollektiv:

10 ± 5 Tage	t= 4.466 > t _{ya} = 2.262 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=9	t= 4.466 > t _{ya} = 4.297 : auf dem	0.2%-Niveau signifikant
20 ± 5 Tage	t= 3.677 > t _{ya} = 2.262 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=9	t= 3.677 > t _{ya} = 3.250 : auf dem	1%-Niveau signifikant
30 ± 5 Tage	t= 4.964 > t _{ya} = 2.093 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=19	t= 4.964 > t _{ya} = 4.897 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
40 ± 5 Tage	t=10.020 > t _{ya} = 5.044 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
y=17		
50 ± 5 Tage	t= 8.053 > t _{ya} = 5.513 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
y=13		
60 ± 5 Tage	t= 6.674 > t _{ya} = 5.694 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
y=12		
70 ± 5 Tage	t= 7.209 > t _{ya} = 6.211 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
y=10		
80 ± 5 Tage	t= 2.567 > t _{ya} = 2.447 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=6		
über 90 Tage	t= 2.924 > t _{ya} = 2.447 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=6		

Tabelle 10a:

Vergleich der Transferrin Mittelwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis A mit den Normalwerten von FATEH et al.:
n= 17, $\bar{x}$ = 206, s= 20

40 ± 5 Tage	t= 2.860 > t _{ya} = 2.110 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=17	t= 2.860 > t _{ya} = 2.567 : auf dem	2%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage	t= 2.713 > t _{ya} = 2.160 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=13	t= 2.713 > t _{ya} = 2.650 : auf dem	2%-Niveau signifikant

Tabelle 10b:

Vergleich der Transferrinwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis A mit den Normwerten von BECKER et al.: n= 150, $\bar{x}$ = 295, s= 55

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x}$ = 110.8	99.5	113.9	117.3	115.3	116.4	91.2	97.9

Tabelle 10c:

Relativmittelwerte für Transferrin im Verlauf einer akuten Virushepatitis A. Ausgangswert 292.4 mg% = 100%

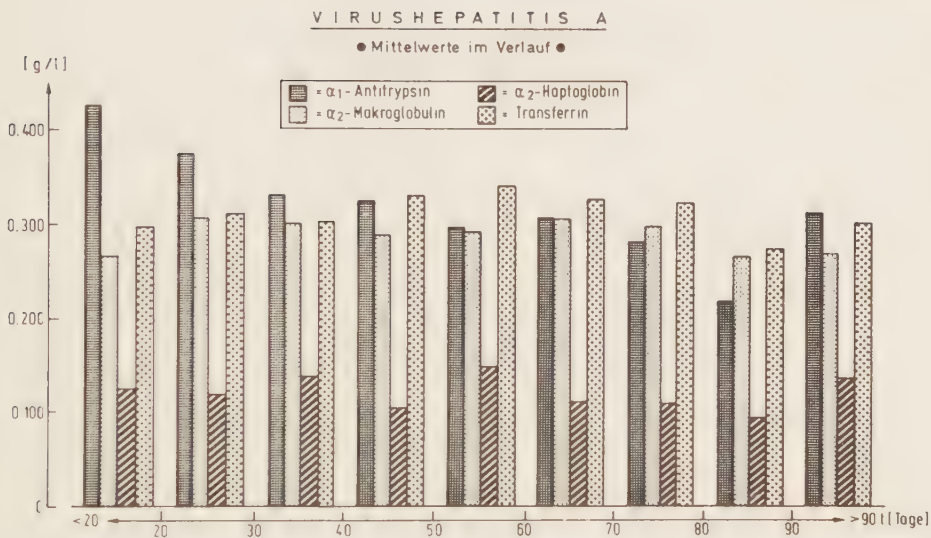


Abb.2: Mittelwerte für Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-2-Haptoglobin und Transferrin bei Hepatitis A

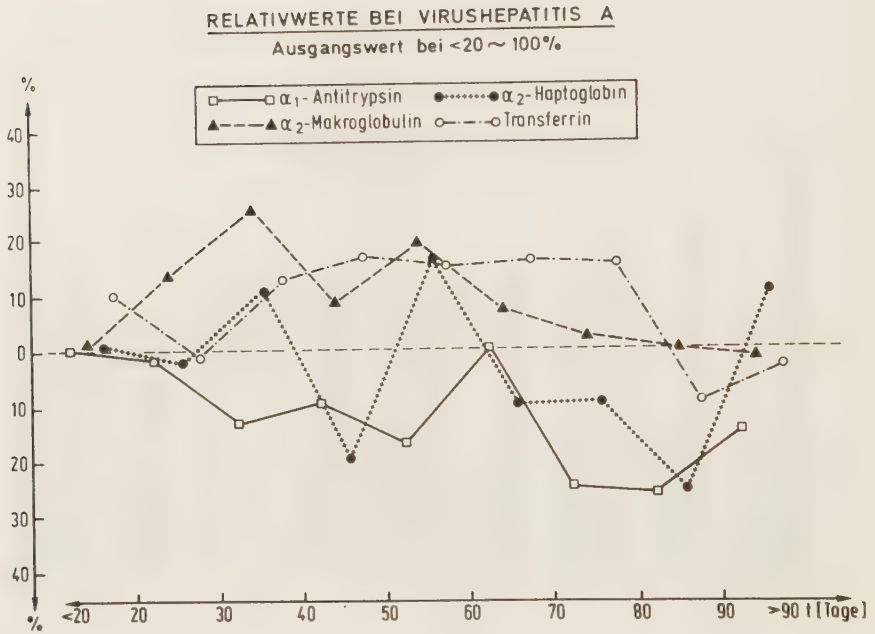


Abb.4: Relativmittelwerte für Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-2-Haptoglobin und Transferrin bei Hepatitis A

3.2 Serumproteinuntersuchungen: Virushepatitis B

3.2.1 Immunglobulin G

Verglichen mit beiden Normkollektiven ist Immunglobulin G in seinen Mittelwerten während des gesamten Beobachtungszeitraumes erhöht. Im Gegensatz zur Virushepatitis A findet sich der IgG-Mittelwert am Ende der Beobachtungsperiode noch signifikant erhöht. Der kontinuierliche Anstieg der IgG-Mittelwerte im Verlauf konnte zudem statistisch gesichert werden.

Die Relativ-Mittelwerte von IgG sind gegenüber dem Ausgangswert erhöht (siehe Tabelle 11, 11a, 11b, 11c sowie Abbildung 5 und 7).

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	7	12	17	19	12	11	6	12	17
$\bar{x}$	1701	1865	2036	2096	2208	2183	2182	2112	1841
s	299.8	560.2	778.3	793.5	587.2	527.8	546.2	629.4	493.7
s^2	89916	313853	605788	629775	344823	278647	298393	396185	243806
R/s	2.74	3.23	3.64	4.26	3.54	2.99	2.42	3.71	3.59
V	17.6	30.0	38.2	37.8	26.5	24.1	25.0	29.8	26.8
$s\bar{x}$	113.3	161.7	188.7	182.0	169.5	159.1	123.0	181.7	119.7

Tabelle 11:

Veränderungen von IgG-Mittelwerten im Verlauf einer akuten Virushepatitis B

10 ± 5 Tage	t= 4.842 > t _{ya} = 2.228 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=10	t= 4.842 > t _{ya} = 4.587 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
20 ± 5 Tage	t= 4.478 > t _{ya} = 2.228 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=10	t= 4.478 > t _{ya} = 4.144 : auf dem	0.2%-Niveau signifikant
30 ± 5 Tage	t= 4.752 > t _{ya} = 2.101 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=18	t= 4.752 > t _{ya} = 3.922 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
40 ± 5 Tage	t= 5.241 > t _{ya} = 2.101 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=18	t= 5.241 > t _{ya} = 4.966 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage	t= 4.748 > t _{ya} = 2.120 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=16	t= 4.748 > t _{ya} = 4.015 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
60 ± 5 Tage	t= 6.484 > t _{ya} = 2.228 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=10	t= 6.484 > t _{ya} = 6.211 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
70 ± 5 Tage	t= 4.692 > t _{ya} = 2.201 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=11	t= 4.692 > t _{ya} = 4.437 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
80 ± 5 Tage	t= 5.337 > t _{ya} = 2.365 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=7	t= 5.337 > t _{ya} = 4.785 : auf dem	0.2%-Niveau signifikant
über 90 Tage	t= 5.687 > t _{ya} = 2.365 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=7	t= 5.687 > t _{ya} = 5.408 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant

Tabelle 11a:

Vergleich der IgG-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit den Normalwerten von FATEH et al.

Normalwerte nach FATEH et al: n= 25, $\bar{x}$ = 1119, s= 200.

10 ± 5 Tage	t= 3.895 > t _{ya} = 2.262 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=7	t= 3.895 > t _{ya} = 3.459 : auf dem	1%-Niveau signifikant
20 ± 5 Tage	t= 3.763 > t _{ya} = 2.179 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=12	t= 3.763 > t _{ya} = 3.655 : auf dem	1%-Niveau signifikant
30 ± 5 Tage	t= 4.131 > t _{ya} = 2.110 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=17	t= 4.131 > t _{ya} = 3.965 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
40 ± 5 Tage	t= 4.608 > t _{ya} = 2.093 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=19	t= 4.608 > t _{ya} = 3.883 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage	t= 5.597 > t _{ya} = 2.179 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=12	t= 5.597 > t _{ya} = 4.318 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
60 ± 5 Tage	t= 5.798 > t _{ya} = 2.201 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=11	t= 5.798 > t _{ya} = 4.437 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
70 ± 5 Tage	t= 4.156 > t _{ya} = 2.571 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=5	t= 4.156 > t _{ya} = 4.032 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
80 ± 5 Tage	t= 4.704 > t _{ya} = 2.251 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=11	t= 4.704 > t _{ya} = 4.437 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
über 90 Tage	t= 4.813 > t _{ya} = 2.110 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=17	t= 4.813 > t _{ya} = 3.965 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant

Tabelle 11b:

Vergleich der IgG-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit den Normalwerten von BECKER et al.

Normalwerte nach BECKER et al: n= 150, $\bar{x}$ = 1250, s= 290

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x}$ = 111.7	118.6	117.3	116.3	119.2	99.6	109.6	110.1
s = 30.4	31.4	40.9	46.9	50.0	22.2	43.0	29.7

Tab. 11c:

Relativmittelwerte für IgG im Verlauf einer Virushepatitis B.
Ausgangswert: 1701 mg% = 100% bei 10 ± 5 Tagen.

Um die Signifikanz des Anstiegs der IgG-Mittelwerte im Beobachtungszeitraum zu sichern vergleichen wir den Anfangsmittelwert mit den Mittelwerten 50 ± 5 Tage und 60 ± 5 Tage nach Krankheitsbeginn

$n_1 = 7, \bar{x}_1 = 1701,1, s_1 = 299,7$	50 ± 5 Tage
$n_2 = 12, \bar{x}_2 = 2208, s_2 = 587,2$	
$t = 2,490 \quad t_{ya} = 2,179$: auf dem 5%-Niveau signifikant	

$n_2 = 11, \bar{x}_2 = 2183, s_2 = 527,8$	60 ± 5 Tage
$t = 2,471 \quad t_{ya} = 2,201$: auf dem 5%-Niveau signifikant	

Damit kann bewiesen werden, daß die IgG-Mittelwerte in der Mitte der Beobachtungsperiode signifikant höher liegen als am Anfang. Somit ist der Anstieg der IgG-Mittelwerte im Verlauf statistisch signifikant zu sichern.

3.2.2 Immunglobulin-A

Immunglobulin-A zeigt ab dem 20.Tag nach Erkrankungsbeginn signifikant erhöhte Werte im Vergleich mit den Normwerten nach FATEH et al., desgleichen im Vergleich mit den Normwerten nach BECKER et al., wobei jedoch im Vergleich mit letzterem Normkollektiv im Zeitabschnitt 60 - 80 Tage nach Erkrankungsbeginn keine signifikante Erhöhung des Immunglobulin-A zu verzeichnen ist.

Die Relativ-Mittelwerte für IgA sind im Beobachtungszeitraum teilweise erhöht und teilweise erniedrigt gegenüber dem Ausgangswert, wobei gegen Ende der Beobachtungsperiode eine deutliche Verminderung gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnen ist (siehe Tabelle 12, 12a, 12b, 12c sowie Abbildung 5 und 7).

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x}$ =	90.7	101.7	98.9	113	105.2	87.8	103.3
s=	24.2	13.5	13.5	24.5	14.1	14.2	18.4

Tabelle 12c:

Relativmittelwert für IgA im Verlauf einer Virushepatitis B.
Ausgangswert 305 mg% = 100% bei 10 ± 5 Tagen.

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	7	13	19	19	15	12	7	14	13
$\bar{x}$	305	370.8	344.6	335.1	425.9	366.3	357.1	350.1	322.0
s	158.3	179.9	166.5	154.7	211.4	154.1	189.5	179.8	156.2
s ²	25077	32393	27735	23947	44710	23747	35926	32347	24415
R/s	2.97	2.90	3.53	3.41	4.19	3.37	3.21	3.69	3.89
V	51.9	48.5	48.3	46.1	49.6	42.0	53.0	51.3	48.5
s $\bar{x}$	59.8	49.9	38.2	35.5	54.9	44.4	71.8	48.0	43.3

Tabelle 12:

IgA-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B

10 ± 5 Tage y=7	t= 1.939 < t _{ya} = 2.365 : <u>nicht</u> signifikant auf dem 5%-Niv.
20 ± 5 Tage y=14	t= 3.558 > t _{ya} = 2.145 : auf dem 5%-Niveau signifikant
	t= 3.558 > t _{ya} = 2.977 : auf dem 1%-Niveau signifikant
30 ± 5 Tage y=23	t= 3.898 > t _{ya} = 2.069 : auf dem 5%-Niveau signifikant
	t= 3.999 > t _{ya} = 3.767 : auf dem 0.1%-Niveau signifikant
40 ± 5 Tage y=24	t= 3.922 > t _{ya} = 2.064 : auf dem 5%-Niveau signifikant
	t= 3.922 > t _{ya} = 3.745 : auf dem 0.1%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage y=16	t= 4.249 > t _{ya} = 2.120 : auf dem 5%-Niveau signifikant
	t= 4.249 > t _{ya} = 4.015 : auf dem 0.1%-Niveau signifikant
60 ± 5 Tage y=13	t= 3.871 > t _{ya} = 2.160 : auf dem 5%-Niveau signifikant
	t= 3.871 > t _{ya} = 3.852 : auf dem 0.2%-Niveau signifikant
70 ± 5 Tage y=7	t= 2.345 < t _{ya} = 2.365 : <u>nicht</u> signifikant auf dem 5%-Niv.
80 ± 5 Tage y=15	t= 3.284 > t _{ya} = 2.131 : auf dem 5%-Niveau signifikant
	t= 3.284 > t _{ya} = 2.947 : auf dem 1%-Niveau signifikant
über 90 Tage y=15	t= 2.996 > t _{ya} = 2.131 : auf dem 5%-Niveau signifikant
	t= 2.996 > t _{ya} = 2.947 : auf dem 1%-Niveau signifikant

Tabelle 12a:

Vergleich der IgA-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit den Normalwerten von FATEH et al.

Normalwerte nach FATEH et al: n= 26, $\bar{x}$ = 186, s= 69

10 ± 5 Tage y=6	t= 1.577 < t _{ya} = 2.447 : <u>nicht</u> signifikant auf dem 5%-Niv.
20 ± 5 Tage y=13	t= 3.177 > t _{ya} = 2.160 : auf dem 5%-Niveau signifikant
	t= 3.177 > t _{ya} = 3.012 : auf dem 1%-Niveau signifikant
30 ± 5 Tage y=19	t= 3.455 > t _{ya} = 2.093 : auf dem 5%-Niveau signifikant
	t= 3.455 > t _{ya} = 2.861 : auf dem 1%-Niveau signifikant
40 ± 5 Tage y=19	t= 3.460 > t _{ya} = 2.093 : auf dem 5%-Niveau signifikant
	t= 3.460 > t _{ya} = 2.861 : auf dem 1%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage y=14	t= 3.909 > t _{ya} = 2.145 : auf dem 5%-Niveau signifikant
	t= 3.909 > t _{ya} = 3.787 : auf dem 0.2%-Niveau signifikant
60 ± 5 Tage y=12	<u>nicht</u> signifikant auf dem 5%-Niveau
70 ± 5 Tage	<u>nicht</u> signifikant auf dem 5%-Niveau
80 ± 5 Tage y=14	t= 2.885 > t _{ya} = 2.145 : auf dem 5%-Niveau signifikant
	t= 2.885 > t _{ya} = 2.624 : auf dem 2%-Niveau signifikant
über 90 Tage y=13	t= 2.554 > t _{ya} = 2.160 : auf dem 5%-Niveau signifikant

Tabelle 12b:

Vergleich der IgA-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit den Normalwerten nach BECKER et al.

Normalwerte nach BECKER et al: n= 150, $\bar{x}$ = 210, s= 82

3.2.3 Immunglobulin-M

Dieses Immunglobulin zeigt vom Beginn des Beobachtungszeitpunkt an eine signifikante Erhöhung der Mittelwerte im Serum im Vergleich mit beiden Normkollektiven.

Im Gegensatz zum Verlauf bei der Virushepatitis-A hat sich die Erhöhung der Immunglobulin-M-Mittelwerte am Ende der Beobachtungszeit noch nicht zurückgebildet.

Der langsame Abfall der IgM-Werte während der Beobachtungsperiode kann statistisch gesichert werden (siehe Tabelle 13, 13a, 13b, 13c sowie Abbildung 5 und 7).

Tage	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x}$ =	111.7	107.6	102.5	106.0	98.5	91.5	94.0
s=	25.3	28.0	31.4	49.0	36.1	32.7	29.1

Tabelle 13c:

Relativmittelwerte für IgM im Verlauf einer Virushepatitis B. Ausgangswert 265 mg% = 100% bei 10 ± 5 Tagen.

Tage.	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	8	12	17	17	13	13	7	12	11
$\bar{x}$	265.5	311.0	278.1	287.1	281.6	244.7	241.8	221.4	190.6
s	109.6	87.5	139.7	131.2	105.5	114.8	101.0	104.8	68.8
s^2	12025	7670	19526	17226	11149	13200	10217	11002	4746
R/s	2,91	3.20	4.10	3.84	2.50	3.56	3.14	3.34	3.26
V	41.3	28.1	50.2	45.7	37.4	46.9	41.7	47.3	36.1
$s_{\bar{x}}$	38.7	25.3	33.8	31.8	29.3	31.8	38.2	30.3	20.7

Tabelle 13:

IgM-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B

10 ± 5 Tage	t= 3.211 > t _{ya} = 2.306 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=8	t= 3.211 > t _{ya} = 2.896 : auf dem	2%-Niveau signifikant
20 ± 5 Tage	t= 6.525 > t _{ya} = 2.145 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=14	t= 6.525 > t _{ya} = 5.363 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
30 ± 5 Tage	t= 4.025 > t _{ya} = 2.179 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=12	t= 4.025 > t _{ya} = 3.930 : auf dem	0.2%-Niveau signifikant
40 ± 5 Tage	t= 4.540 > t _{ya} = 2.101 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=18	t= 4.540 > t _{ya} = 3.922 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage	t= 4.717 > t _{ya} = 2.145 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=14	t= 4.717 > t _{ya} = 4.140 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
60 ± 5 Tage	t= 3.230 > t _{ya} = 2.145 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=14	t= 3.230 > t _{ya} = 2.977 : auf dem	1%-Niveau signifikant
70 ± 5 Tage	t= 2.641 > t _{ya} = 2.365 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=7		
80 ± 5 Tage	t= 2.654 > t _{ya} = 2.160 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=13	t= 2.654 > t _{ya} = 2.650 : auf dem	2%-Niveau signifikant
über 90 Tage	t= 2.342 > t _{ya} = 2.145 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=14		

Tabelle 13a:

Vergleich der IgM-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit den Normalwerten von FATEH et al.

Normalwerte nach FATEH et al: n= 26, $\bar{x}$ = 138, s= 40

10 ± 5 Tage	t= 3.570 > t _{ya} = 2.365 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=8	t= 3.570 > t _{ya} = 3.143 : auf dem	2%-Niveau signifikant
20 ± 5 Tage	t= 6.644 > t _{ya} = 2.179 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=12	t= 6.644 > t _{ya} = 5.694 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
30 ± 5 Tage	t= 4.031 > t _{ya} = 2.110 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=17	t= 4.031 > t _{ya} = 3.965 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
40 ± 5 Tage	t= 4.565 > t _{ya} = 2.110 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=17	t= 4.565 > t _{ya} = 3.965 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage	t= 4.751 > t _{ya} = 2.160 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=13	t= 4.751 > t _{ya} = 4.221 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
60 ± 5 Tage	t= 3.227 > t _{ya} = 2.160 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=13	t= 3.227 > t _{ya} = 3.012 : auf dem	1%-Niveau signifikant
70 ± 5 Tage	t= 2.623 > t _{ya} = 2.447 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=6		
80 ± 5 Tage	t= 2.642 > t _{ya} = 2.179 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=12		
über 90 Tage	t= 2.345 > t _{ya} = 2.201 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=11		

Tabelle 13b:

Vergleich der IgM-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit den Normalwerten von BECKER et al.

Normalwerte nach BECKER et al: n= 150, $\bar{x}$ = 140, s= 59

Um die Signifikanz des Abfalls der IgM-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B zu sichern, werden Mittelwerte am Anfang der Beobachtungsperiode mit solchen am Ende der Beobachtungsperiode verglichen.

Weiterhin werden Mittelwerte in der Mitte der Beobachtungszeit mit solchen am Ende verglichen.

Daraus ergibt sich, daß die IgM-Mittelwerte in der Beobachtungsperiode stetig abfallen, dies ist statistisch signifikant zu sichern.

 $n_1 (30 \pm 5) = 17, \bar{x} = 278.1, s = 139.7$

$n_2 (\text{über } 90) = 11, \bar{x} = 190.7, s = 68.8$

$t = 2.301 > t_{\alpha} = 2.201$: auf dem 5%-Niveau noch signifikant
 $y=11$

Vergleich der Mittelwerte 30 ± 5 Tage nach Krankheitsbeginn mit dem Wert am Ende der Beobachtungszeit.

 $n_1 (40 \pm 5) = 17, \bar{x} = 278.1, s = 131.2$

$n_2 (\text{über } 90) = 11, \bar{x} = 190.7, s = 68.8$

$t = 2.537 > t_{\alpha} = 2.201$: auf dem 5%-Niveau signifikant

Vergleich der Mittelwerte 50 ± 5 Tage nach Krankheitsbeginn mit dem Wert über 90 Tage.

 $n_1 (50 \pm 5) = 13, \bar{x} = 281.6, s = 105.6$

$n_2 (\text{über } 90) = 11, \bar{x} = 190.7, s = 68.8$

$t = 2.532 > t_{\alpha} = 2.201$: auf dem 5%-Niveau signifikant
 $y=11$

3.2.4 Beta-1-A-Globulin

Die Beta-1-A-Mittelwerte ergeben während des Beobachtungszeitraumes mit Ausnahme des Abschnittes 40 ± 50 Tage nach Erkrankungsbeginn keine signifikante Veränderung gegenüber den Normwerten nach FATEH und BECKER. Im Abschnitt 40 ± 50 Tage nach Krankheitsbeginn findet sich eine signifikante Erhöhung der Beta-1-A-Globulin-Werte gegenüber beiden Normwerten.

Die Relativ-Mittelwerte des Beta-1-A-Globulins sind bis 90 Tage nach Krankheitsbeginn erhöht gegenüber dem Ausgangswert (Tabelle 14, 14a, 14b, 14c sowie Abbildung 5 und 7).

40 ± 5 Tage $t = 3.161$ $t_{\gamma a} = 2.807$: auf dem 1%-Niveau signifikant erhöht
 $y=23$

Tabelle 14a:

Vergleich der Beta-1-A-Globulin Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit den Normalwerten nach FATEH et al.

Normwerte nach FATEH et al.: $n = 17$, $\bar{x} = 108$, $s = 15$

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	8	13	17	18	15	11	9	11	13
$\bar{x}$	96.7	113.8	123.7	139.6	119.2	114.5	113.3	99.1	99.6
s	47.3	35.1	27.7	38.6	23.7	29.6	14.6	27.5	18.9
s^2	2244	1230	770	1493	565	880	213	759	359
R/s	2,87	2.96	4.21	4.34	3.32	3.53	3.01	3.12	3.43
V	48.9	30.8	22.4	27.6	19.9	25.9	12.8	27.8	19.0
$s\bar{x}$	16.7	9.7	7.7	6.7	9.1	6.1	8.9	4.8	5.2

Tabelle 14:

Beta-1-A-Globulin Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B

40 ± 5 Tage $t = 3.143$ $t_{ya} = 2.878$: auf dem 1%-Niveau signifikant erhöht

Tabelle 14b:

Vergleich der Beta-1-A-Globulin-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit den Normalwerten nach BECKER et al.

Normalwerte nach BECKER et al.: $n = 150$, $\bar{x} = 110$, $s = 20$

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x} = 125.4$	141.2	139.8	136.9	110.1	132.2	115.5	99.5
$s = 76.6$	37.4	50.9	51.6	34.2	59.6	60.3	45.9

Tabelle 13c:

Relativmittelwerte für Beta-1-A-Globulin im Verlauf einer Virushepatitis B.

Ausgangswert: 96,8 mg% = 100% bei 10 ± 5 Tagen

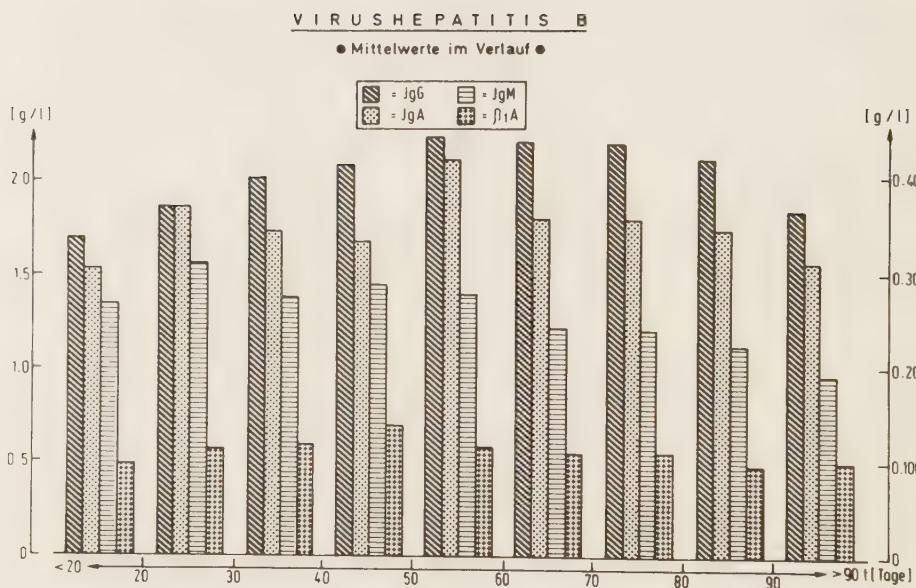


Abb.5: Mittelwerte für IgG, IgA, IgM, Beta-1-A-Globulin bei Virushepatitis B

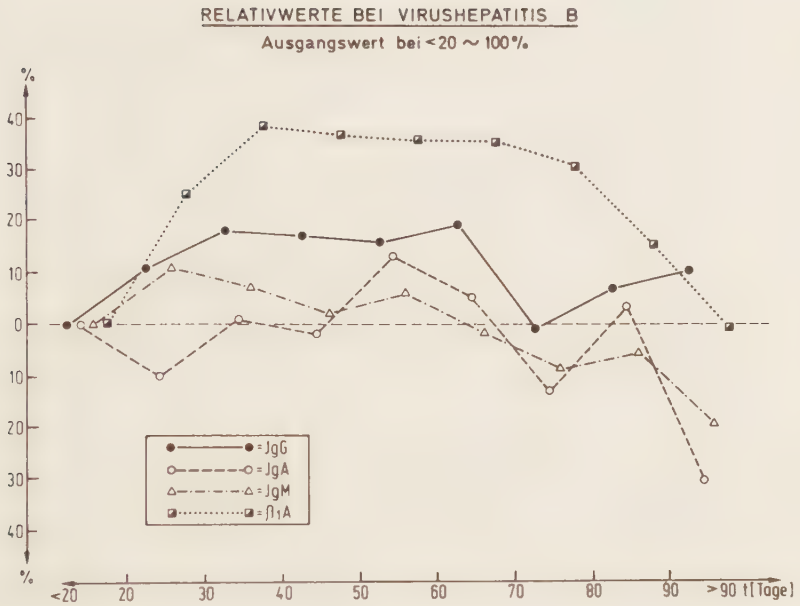


Abb.7: Relativmittelwerte für IgG, IgA, IgM, Beta-1-A-Globulin bei Virushepatitis B

2.3.5 Alpha-1-Antitrypsin

Im Vergleich mit den Normwerten nach FATEH sind die Alpha-1-Antitrypsin-Mittelwerte während des gesamten Beobachtungsverlaufs signifikant erhöht. Die Serumkonzentration am Ende der Beobachtungszeit sind jedoch geringer als die zu Beginn, dieser Abfall der Serumkonzentrationen über den Beobachtungszeitraum konnte statistisch gesichert werden. Im Vergleich mit dem Normkollektiv nach BECKER zeigen sich die Alpha-1-Antitrypsin-Mittelwerte im Zeitabschnitt 20 bis 50 Tage nach Erkrankungsbeginn signifikant erhöht.

Die Relativ-Mittelwerte für Alpha-1-Antitrypsin erbringen einen langsamen Abfall gegenüber dem Ausgangswert.

Somit zeigt das Serumprotein Alpha-1-Antitrypsin ein ähnliches Verhalten im Verlauf einer Virushepatitis-B wie das Immunglobulin-M. Statistisch ließ sich jedoch keine positive Korrelation im Mittelwertverhalten von IgM und Alpha-1-Antitrypsin errechnen (siehe Tabelle 15, 15a, 15b, 15c sowie Abbildung 6 und 8).

20 ± 5 Tage $\bar{x} = 4.599 > t_{ya} = 4.221$: auf dem 0,1%-Niveau signifikant
y=13

30 ± 5 Tage $\bar{x} = 3.056 > t_{ya} = 2.878$: auf dem 1%-Niveau signifikant
y=18

40 ± 5 Tage $\bar{x} = 2.223 > t_{ya} = 2.074$: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=22

Tabelle 15b:

Vergleich der Alpha-1-Antitrypsin Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit den Normalwerten nach BECKER et al. Normwerte nach BECKER et al.: n = 150, $\bar{x} = 290$, s = 45

Tage	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
20 ± 5							
$\bar{x} =$	107.3	103.0	94.6	96.1	86.7	82.5	80.6
s =	42.4	25.6	30.7	29.5	26.4	12.5	25.3
	33.9						

Tabelle 15c:

Relativmittelwerte für Alpha-1-Antitrypsin im Verlauf einer Virushepatitis B.

Ausgangswert: 357,7 mg% = 100% bei 10 ± 5 Tagen.

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	8	13	18	20	14	11	7	12	13
$\bar{x}$	357.7	383.1	354.5	348.4	333.7	311.7	337.3	295.2	292.0
s	105.2	71.6	87.4	117.8	93.7	70.0	68.7	115.2	93.1
s^2	11067	5140	7652	13697	8788	4903	4718	13287	8669
R/s	3.02	4.01	3.39	3.83	4.02	3.04	2.86	3.77	3.36
V	29.4	18.7	24.6	33.5	28.1	22.5	20.4	39.1	31.8
$s\bar{x}$	37.2	19.9	20.6	26.2	25.1	21.1	25.9	33.3	25.8

Tabelle 15:

Alpha-1-Antitrypsin-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B

10 ± 5 Tage	t= 3.230 > t _{ya} = 2.306 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=8	t= 3.230 > t _{ya} = 2.896 : auf dem	2%-Niveau signifikant
20 ± 5 Tage	t= 6.801 > t _{ya} = 2.101 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=18	t= 6.801 > t _{ya} = 4.966 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
30 ± 5 Tage	t= 5.330 > t _{ya} = 2.060 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=25	t= 5.330 > t _{ya} = 4.619 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
40 ± 5 Tage	t= 4.171 > t _{ya} = 2.064 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=24	t= 4.171 > t _{ya} = 3.745 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage	t= 3.732 > t _{ya} = 2.110 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=17	t= 3.732 > t _{ya} = 3.646 : auf dem	0.02%-Niveau signifikant
60 ± 5 Tage	t= 3.369 > t _{ya} = 2.131 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=15	t= 3.369 > t _{ya} = 2.947 : auf dem	1%-Niveau signifikant
70 ± 5 Tage	t= 3.762 > t _{ya} = 2.306 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=8	t= 3.762 > t _{ya} = 3.355 : auf dem	1%-Niveau signifikant
80 ± 5 Tage	t= 1.792 < t _{ya} = 2.160 : <u>nicht</u> signifikant auf dem	5%-Niv.
y=13		
Über 90 Tage	t= 2.144 > t _{ya} = 2.120 : auf dem	5%-Niveau signifikant

Tabelle 15a:

Vergleich der Alpha-1-Antitripsin-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit den Normalwerten nach FATEH et al. Normalwerte nach FATEH et al: n= 17, $\bar{x}$ = 233, s= 38

Die Signifikanz des Abfalls der Alpha-1-Antitrypsin-Mittelwerte im Beobachtungszeitraum wurde dadurch geprüft, daß die Mittelwerte am Beginn der Beobachtungszeit mit denen am Ende verglichen wurden. Es ergab sich ein signifikanter Abfall.

I) Vergleich Mittelwert 20 ± 5 mit Mittelwert 80 ± 5

$\bar{t} = 2.267$ $t_{ya} = 2.179$: auf dem 5%-Niveau signifikant

II) Vergleich der Mittelwert 20 ± 5 mit über 90 Tage

$\bar{t} = 2.795$ $t_{ya} = 2.650$: auf dem 2%-Niveau signifikant

3.2.6 Alpha-2-Makroglobulin

Im Vergleich mit dem Normkollektiv nach FATEH ergibt sich eine kontinuierliche Erhöhung der Alpha-2-Makroglobulin-Mittelwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum. Mit den BECKER - Normalwerten verglichen sind lediglich die Mittelwerte 40 ± 5 Tage nach Erkrankungsbeginn signifikant erhöht.

Die Relativ-Mittelwerte für Alpha-2-Makroglobulin zeigen eine geringgradige Erhöhung über den gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber dem Ausgangswert (siehe Tabelle 16, 16a, 16b, 16c sowie Abbildung 6 und 8).

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	7	13	18	18	13	12	7	11	12
$\bar{x}$	295.7	276.1	267.8	299.6	264.3	256.8	265.8	273.1	266.6
s	101.6	65.2	50.3	68.3	41.9	34.4	37.7	76.7	53.2
s ²	10329	4259	2534	4670	1761	1184	1425	5894	2832
R/s	3,13	3.78	3.43	4.08	4.05	4.40	2.93	3.62	2.93
V	34.4	23.6	18.7	22.8	15.8	13.39	14.2	28.1	19.9
s $\bar{x}$	38.4	18.1	11.8	16.1	11.6	9.9	14.3	23.1	15.3

Tabelle 16:

Alpha-2-Macroglobulin-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B

10 ± 5 Tage y=7	t= 2.379 > t _{ya} = 2.365 : auf dem	5%-Niveau signifikant
20 ± 5 Tage y=19	t= 36903 > t _{ya} = 2.093 : auf dem	5%-Niveau signifikant
	t= 3.690 > t _{ya} = 3.579 : auf dem	0.2%-Niveau signifikant
30 ± 5 Tage y=33	t= 4.387 > t _{ya} = 2.030 : auf dem	5%-Niveau signifikant
	t= 4.387 > t _{ya} = 3.591 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
40 ± 5 Tage y=28	t= 5.276 > t _{ya} = 2.048 : auf dem	5%-Niveau signifikant
	t= 5.276 > t _{ya} = 4.530 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage y=26	t= 4.238 > t _{ya} = 2.056 : auf dem	5%-Niveau signifikant
	t= 4.238 > t _{ya} = 3.707 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
60 ± 5 Tage y=27	t= 4.052 > t _{ya} = 2.052 : auf dem	5%-Niveau signifikant
	t= 4.052 > t _{ya} = 3.690 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
70 ± 5 Tage y=13	t= 3.764 > t _{ya} = 2.160 : auf dem	5%-Niveau signifikant
	t= 3.764 > t _{ya} = 3.012 : auf dem	1%-Niveau signifikant
80 ± 5 Tage y=14	t= 2.888 > t _{ya} = 2.145 : auf dem	5%-Niveau signifikant
	t= 2.888 > t _{ya} = 2.624 : auf dem	2%-Niveau signifikant
über 90 Tage y=20	t= 3.625 > t _{ya} = 2.086 : auf dem	5%-Niveau signifikant
	t= 3.625 > t _{ya} = 3.562 : auf dem	0.2%-Niveau signifikant

Tabelle 16a:

Vergleich der Alpha-2-Macroglobulin-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit den Normalwerten nach FATEH et al. Normalwerte nach FATEH et al: n= 16, $\bar{x}$ = 201, s= 37

40 ± 5 Tage $t = 2.195 > t_{y\alpha} = 2.086$: auf dem 5%-Niveau signifikant
 $y=20$

Tabelle 16b:

Vergleich mit den Normwerten nach BECKER et al.

Normwerte nach BECKER et al.: $n = 150$, $\bar{x} = 261$, $s = 70$

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x} = 102.7$	105.3	114.1	103.3	104.2	103.5	108.4	109.4
$s = 15.2$	18.5	20.4	8.6	20.9	16	37.5	27.7

Tabelle 16c:

Relativmittelwerte für Alpha-2 Macroglobulin im Verlauf einer Virushepatitis A. Ausgangswert $295.7 \text{ mg\%} = 100\%$ bei 10 ± 5 Tagen.

3.2.7 Alpha-2-Haptoglobin

Lediglich am Anfang sowie am Ende des Beobachtungszeitraumes ergibt sich eine kurzfristige Erhöhung der Serum-Mittelwerte gegenüber beiden Normalwertkollektiven.

Die Relativ-Mittelwerte zeigen im Beobachtungszeitraum eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert bei jedoch hohen Standardabweichungen und großen Streubreite (siehe Tabelle 17, 17a, 17b, 17c sowie Abbildung 6 und 8).

Tage	10 $\pm$ 5	20 $\pm$ 5	30 $\pm$ 5	40 $\pm$ 5	50 $\pm$ 5	60 $\pm$ 5	70 $\pm$ 5	80 $\pm$ 5	über 90
n	7	10	15	15	11	8	5	9	12
$\bar{x}$	91.2	105.1	114.1	135.2	97.0	113.0	99.8	96.4	97.8
s	41.8	69.5	75.7	115.3	47.7	78.6	65.7	48.4	41.9
s^2	1753	4840	5730	13299	2284	6193	4327	9698	1757
R/s	2,62	3.46	4.39	3.99	2.99	3.02	2.15	3.39	2.95
V	45.8	66.2	66.3	85.2	49.3	69.6	65.6	65.9	42.8
$s\bar{x}$	15.8	22.0	19.5	29.7	14.4	27.8	29.4	32.8	12.1

Tabelle 17:

Alpha-2-Haptoglobulin-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B

10 ± 5 Tage $t = 2.159$ $t_{ya} = 2.086$: auf dem 5%-Niveau signifikant erhöht
 $y=20$

über 90 Tage $t = 2.121$ $t_{ya} = 2.056$: auf dem 5%-Niveau signifikant erhöht
 $y=26$

Tabelle 17a:

Vergleich der Alpha-2-Haptoglobin-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit Normalwerten nach FATEH et al.

Normwerte nach FATEH et al.: $n = 17$, x von 25-22 mg%.

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x} = 104.9$	118.0	153.9	157.5	110.6	206.3	154.5	113.8
$s = 30.3$	47.8	122.9	174.5	55.6	187.9	223.5	53.4

Tabelle 17c:

Relativmittelwerte für Alpha-2-Haptoglobin im Verlauf einer Virushepatitis B

Ausgangswert: 91,2 mg% = 100% bei 10 ± 5 Tagen.

3.2.8 Transferrin

Im Vergleich mit den Normalwerten nach FATEH et al. sind die Transferrin-Mittelwerte während des gesamten Beobachtungszeitraumes signifikant erhöht. Mit dem BECKER - Normkollektiv verglichen ergibt sich nur eine kurzfristige Erhöhung der Transferrin-Mittelwerte im Zeitraum 40-70 Tage nach Erkrankungsbeginn.

Die Relativ-Mittelwerte für Transferrin zeigen eine konstante Vermehrung gegenüber dem Ausgangswert während des gesamten Beobachtungsverlaufs (siehe Tabelle 18, 18a, 18b, 18c sowie Abbildung 6 und 8).

50 ± 5 Tage $t = 2.265 > t_{ya} = 2.086$: auf dem 5%-Niveau signifikant
 $y=20$

60 ± 5 Tage $t = 3.862 > t_{ya} = 3.852$: auf dem 0.2%-Niveau signifikant
 $y=13$

Tabelle 18b:

Vergleich der Transferrin-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit den Normalwerten nach BECKER et al.

Normwerte nach BECKER et al: $n = 150$, $\bar{x} = 295$, $s = 55$

Tage	10 ± 5	20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
n	7	13	17	18	14	12	6	11	13
$\bar{x}$	292.7	311.4	314.6	334.5	308.0	356.8	290.6	330.0	305.2
s	77.5	80.0	63.5	70.5	51.7	52.4	71.4	91.1	44.4
s^2	6015	6409	4024	4973	2680	2751	5106	8292	1972
R/s	2,90	3.32	3.94	3.92	3.22	3.10	2.28	3.86	3.19
V	26.4	25.7	20.2	21.1	16.8	14.9	24.6	27.6	14.5
$s\bar{x}$	29.3	22.2	15.4	16.6	13.8	15.1	29.2	27.4	12.3

Tabelle 18:

Transferrin-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B

10 ± 5 Tage y=6	t= 2.894 > t _{ya} = 2.447 : auf dem	5%-Niveau signifikant
20 ± 5 Tage y=13	t= 4.620 > t _{ya} = 2.160 : auf dem	5%-Niveau signifikant
	t= 4.620 > t _{ya} = 4.221 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
30 ± 5 Tage y=20	t= 6.693 > t _{ya} = 4.837 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
40 ± 5 Tage y=20	t= 7.392 > t _{ya} = 4.837 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
50 ± 5 Tage y=17	t= 6.957 > t _{ya} = 5.044 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
60 ± 5 Tage y=14	t= 9.435 > t _{ya} = 5.363 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant
70 ± 5 Tage y=5	t= 2.840 > t _{ya} = 2.571 : auf dem	5%-Niveau signifikant
80 ± 5 Tage y=11	t= 4.437 > t _{ya} = 4.437 : auf dem	0.1%-Niveau signifikant
Über 90 Tage y=16	t= 7.479 > t _{ya} = 5.134 : auf dem	0.01%-Niveau signifikant

Tabelle 18a:

Vergleich der Transferrin-Mittelwerte im Verlauf einer Virushepatitis B mit den Normalwerten von FATEH et al.

Normalwerte nach FATEH et al: n= 17, $\bar{x}$ = 206, s= 20

Tage	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
20 ± 5							
$\bar{x}$ = 101.6	116.3	122.1	117.7	132.8	132.8	123.4	120.6
s= 8.7	22.9	34.6	25.2	40.8	16.6	33.3	35.4

Tabelle 18c:

Relativmittelwerte für Transferrin im Verlauf einer Virushepatitis B.

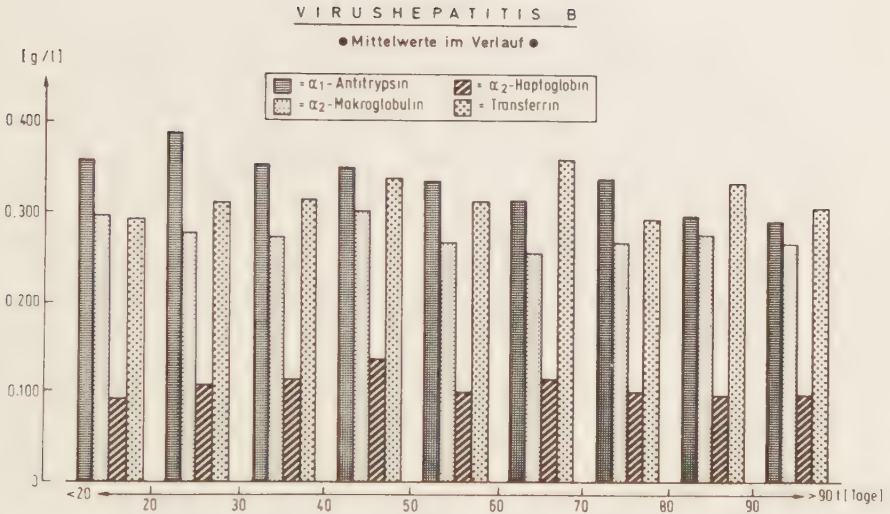


Abb.6: Mittelwerte für Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-2-Haptoglobin, Transferrin bei Hepatitis B

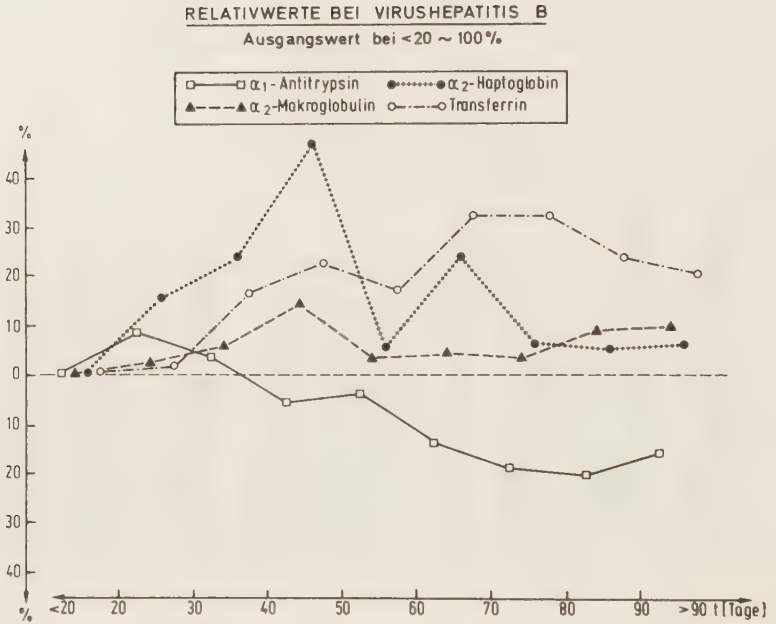


Abb.8: Relativmittelwerte für Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-2-Haptoglobin, Transferrin bei Hepatitis B

3.3 **Serumproteinuntersuchungen:** Protrahierter Verlauf mit Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis

Die Beobachtungsdauer bei diesem Kollektiv erstreckte sich über einen Zeitraum von 5 Monaten, wobei der Übergang in eine chronisch-persistierende Form jeweils histologisch gesichert werden konnte. Die Einteilung in zeitliche Kollektive erfolgte auf gleiche Art wie bei der akuten Virushepatitis, bei der Festlegung des Erkrankungsbeginns folgten wir den gleichen Prinzipien wie oben beschrieben.

3.3.1 Immunglobulin G

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes über 5 Monate kommt es zu keiner Normalisierung der Immunglobulin-G-Mittelwerte, dies gilt im Vergleich mit beiden Normkollektiven.

Die Relativ-Mittelwerte für Immunglobulin-G zeigen die konstante Erhöhung gegenüber dem bereits erhöhten Ausgangswert, während des gesamten Beobachtungszeitraumes (Tabelle 19, 19a, 19b, 19c sowie Abbildung 9 und 11).

Tage	10 ± 10	30 ± 10	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
n	8	8	8	8	9	6	8	9	8
$\bar{x}$	2082	2118	2204	2450	2241	2524	2480	2319	2178
s	522.7	427.7	736.2	820	594.4	848.8	690.7	432.2	398.9
s ²	273313	183127	542059	672528	353380	720591	477101	186847	159190
R/s	2.87	2.62	3.21	3.08	2.72	2.70	3.17	3.38	2.64
V	25.1	20.2	33.4	33.3	6.5	33.6	27.8	18.6	18.3
$s\bar{x}$	184.8	151.3	260.3	289.9	198.1	373.3	244.2	144.0	141.0

Tabelle 19:

Immunglobulin-G-Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis.

Tage	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
$\bar{x}=116.7\%$	102.5	125.4	109.9	132.3	127.1	115.1	107.3
s = 30.4	22.7	43.0	17.8	27.5	24.6	24.9	33.8

Tabelle 19c:

Relativmittelwerte für Immunglobulin G beim Übergang in eine chronisch persistierende Form. Ausgangswert: 2082 mg% = 100% bei 10 ± 10 Tagen.

10 ± 10 Tage	t= 5.093 > t _{ya} = 5.041	: auf dem 0.1%-Niveau signifikant
y=8		
30 ± 10 Tage	t= 6.384 > t _{ya} = 5.071	: auf dem 0.1%-Niveau signifikant
y=8		
50 ± 10 Tage	t= 4.120 > t _{ya} = 3.499	: auf dem 1%-Niveau signifikant
y=7		
70 ± 10 Tage	t= 4.548 > t _{ya} = 3.499	: auf dem 1%-Niveau signifikant
y=7		
90 ± 10 Tage	t= 5.550 > t _{ya} = 4.781	: auf dem 0.1%-Niveau signifikant
y=9		
110 ± 10 Tage	t= 4.027 > t _{ya} = 4.032	: auf dem 1%-Niveau signifikant
y=5		
130 ± 10 Tage	t= 5.500 > t _{ya} = 5.408	: auf dem 1%-Niveau signifikant
y=7		
150 ± 10 Tage	t= 8.025 > t _{ya} = 6.211	: auf dem 0.01%-Niveau signifikant
y=10		
über 150 Tage	t= 7.223 > t _{ya} = 7.120	: auf dem 0.01%-Niveau signifikant
y=8		

Tabelle 19a:

Vergleich der Immoglobulin G-Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis mit den Normalwerten nach FATEH et al.

Normalwerte nach FATEH et al: n= 25, $\bar{x}$ = 1119, s= 200

10 ± 10 Tage	t= 4.466 > t _{ya} = 3.499	: auf dem 1%-Niveau signifikant
y=7		
30 ± 10 Tage	t= 5.668 > t _{ya} = 5.408	: auf dem 0.1%-Niveau signifikant
y=7		
50 ± 10 Tage	t= 3.650 > t _{ya} = 3.499	: auf dem 1%-Niveau signifikant
y=7		
70 ± 10 Tage	t= 4.125 > t _{ya} = 3.499	: auf dem 1%-Niveau signifikant
y=7		
90 ± 10 Tage	t= 4.966 > t _{ya} = 4.501	: auf dem 0.2%-Niveau signifikant
y=8		
110 ± 10 Tage	t= 3.668 > t _{ya} = 3.182	: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=5		
130 ± 10 Tage	t= 5.013 > t _{ya} = 4.785	: auf dem 0.02%-Niveau signifikant
y=7		
150 ± 10 Tage	t= 7.321 > t _{ya} = 6.594	: auf dem 0.01%-Niveau signifikant
y=9		
über 150 Tage	t= 6.488 > t _{ya} = 5.041	: auf dem 0.1%-Niveau signifikant
y=8		

Tabelle 19b:

Vergleich der Immoglobulin G-Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis mit den Normalwerten nach BECKER et al.

Normalwerte nach BECKER et al: n= 150, $\bar{x}$ = 1250, s= 290

3.3.2 Immunglobulin-A

Im Vergleich mit dem Normkollektiv nach FATEH zeigen sich die IgA-Mittelwerte vom Zeitraum 70 - 150 Tage nach Erkrankungsbeginn signifikant erhöht. Im Vergleich mit dem Normkollektiv nach BECKER et al. ergibt sich während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine signifikante Veränderung.

Die Relativ-Mittelwerte für IgA zeigen wechselnd geringfügig erhöhte bzw. geringfügig verminderte Werte gegenüber dem Ausgangsbefund (Tabelle 20, 20a, 20b, 20c sowie Abbildung 9 und 11).

90 $\pm$ 10 Tage $\bar{t} = 2.565 > t_{ya} = 2.262$: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=9

110 $\pm$ 10 Tage $\bar{t} = 2.311 > t_{ya} = 2.306$: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=8

130 $\pm$ 10 Tage $\bar{t} = 2.388 > t_{ya} = 2.262$: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=9

Tabelle 20a:

Vergleich der Immunglobulin-A-Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis mit den Normalwerten nach FATEH et al.

Normwerte nach FATEH et al.: $n = 26, \bar{x} = 186, s = 69$

Tage	10 ± 10	30 ± 10	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
n	7	8	8	8	9	6	8	9	9
$\bar{x}$	361.8	329	348.2	389.7	325.4	363	316.7	321.8	284.5
s	288.2	206	218.2	243.0	157.4	183.2	154.4	165.9	129.6
s^2	83088	42457	47619	59088	24775	33568	23859	27534	16805
R/s	2.64	2.88	2.85	2.60	3.11	2.60	2.63	3.06	2.89
V	79.6	62.6	62.6	62.3	48.3	50.4	48.7	51.5	45.5
$s\bar{x}$	108.9	72.2	77.1	85.9	52.4	74.7	54.6	55.3	43.2

Tabelle 20:
Immunglobulin-A-Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis

Tage	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
$\bar{x} = 86.9\%$	103.5	111.7	98.3	117.1	109.9	114.8	98.4

Tabelle 20c:
Relativmittelwerte für Immunglobulin A beim Übergang in eine chronisch persistierende Form. Ausgangswert: 361,8 mg% = 100% bei 10 ± 10 Tagen.

3.3.3 Immunglobulin-M

Die Immunglobulin-M-Mittelwerte zeigen im Abschnitt 10 ± 10 Tage nach Krankheitsbeginn eine signifikante Erhöhung, im Abschnitt 30 ± 10 Tage keine Erhöhung gegenüber den Normwerten nach FATEH und BECKER im Zeitraum 50 Tage bis über 150 Tage nach Erkrankungsbeginn finden sich die IgM-Mittelwerte deutlich erhöht gegenüber beiden Normwerten. Dabei sind die Werte fünf Monate nach Erkrankungsbeginn noch auf dem 1%-Niveau signifikant erhöht gegenüber beiden Normkollektionen.

Tage	10 ± 10	30 ± 10	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
n	8	8	8	8	9	6	7	8	8
$\bar{x}$	267.3	295	285	302.8	302.7	285.5	362	323.5	289.1
s	149.7	198.1	171.5	152.6	91.4	111.6	163.1	74.0	101.8
s ²	22437	39280	29436	23284	8358	12455	26615	5479	10378
R/s	3.17	2.87	3.15	2.96	2.94	2.25	3.19	3.02	3.03
V	56	67.1	60.2	50.3	30.1	39.1	45.1	22.8	35.2
$s\bar{x}$	52.9	70.1	60.6	53.9	30.4	45.5	61.1	26.2	36.0

Tabelle 21:
Immunglobulin-M-Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis

Tage	30 ± 10	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
$\bar{x} = 99.8\%$	107.1	128.4	137.6	156.6	154.6	141.2	121.2	
s = 14.2	16.2	24.3	70.8	93.7	69.3	45.9	43.7	

Tabelle 21c:
Relativmittelwerte für Immunglobulin M beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis. Ausgangswert: 267,4 mg% = 100% bei 10 ± 10 Tagen.

10 ± 10 Tage	t= 2.410 > t _{ya} = 2.365	: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=7		
30 ± 10 Tage	t= 2.227 > t _{ya} = 2.365	: <u>nicht</u> signifikant auf dem 5% Niveau
y=7		
50 ± 10 Tage	t= 2.403 > t _{ya} = 2.365	: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=7		
70 ± 10 Tage	t= 3.008 > t _{ya} = 2.998	: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=7		
90 ± 10 Tage	t= 5.212 > t _{ya} = 4.781	: auf dem 0.1%-Niveau signifikant
y=9		
110 ± 10 Tage	t= 3.180 > t _{ya} = 2.571	: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=5		
130 ± 10 Tage	t= 3.604 > t _{ya} = 2.447	: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=6		
150 ± 10 Tage	t= 6.771 > t _{ya} = 6.594	: auf dem 0.01%-Niveau signifikant
y=9		
über 150 Tage	t= 4.096 > t _{ya} = 3.355	: auf dem 1%-Niveau signifikant
y=8		

Tabelle 21a:

Vergleich der Immunglobulin M-Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis mit den Normalwerten nach FATEH et al.

Normwerte nach FATEH et al: n= 26, $\bar{x}$ = 138, s= 40

10 ± 10 Tage	t= 2.338 > t _{ya} = 2.365	: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=7		
30 ± 10 Tage	t= 2.207 > t _{ya} = 2.365	: <u>nicht</u> signifikant auf dem 5% Niveau
y=7		
50 ± 10 Tage	t= 2.383 > t _{ya} = 2.365	: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=7		
70 ± 10 Tage	t= 2.991 > t _{ya} = 2.365	: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=7		
90 ± 10 Tage	t= 5.251 > t _{ya} = 4.781	: auf dem 1%-Niveau signifikant
y=9		
110 ± 10 Tage	t= 3.165 > t _{ya} = 2.571	: auf dem 5%-Niveau signifikant
y=5		
130 ± 10 Tage	t= 6.877 > t _{ya} = 5.041	: auf dem 0.1%-Niveau signifikant
y=8		
über 150 Tage	t= 4.100 > t _{ya} = 3.499	: auf dem 1%-Niveau signifikant
y=7		

Tabelle 21b:

Vergleich der Immunglobulin M-Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis mit den Normalwerten nach BECKER et al.

Normwerte nach BECKER et al: n= 150, $\bar{x}$ = 140, s= 59

3.3.4 Beta-1-A-Globulin

Im Vergleich mit beiden Normkollektiven zeigen sich die Beta-1-A-Globulin-Mittelwerte am Anfang der Beobachtungszeit signifikant erhöht, dies erstreckt sich bis 70 Tage nach Krankheitsbeginn. In der Beobachtungszeit >150 Tage nach Krankheitsbeginn ergibt sich eine signifikante Verminderung der Beta-1-A-Globulin-Mittelwerte gegenüber den Normwerten nach FATEH und BECKER et al.

Die Beta-1-A-Globulin-Relativ-Mittelwerte zeigen ein langsames, gegen Ende deutliches Absinken gegenüber dem Ausgangswert (Tabelle 22, 22a, 22b, 22c sowie Abbildung 9 und 11).

10±10 Tage $\bar{x} = 2.722 > t_{ya} = 2.306$: auf dem 5%-Niveau signifikant erhöht
y=8

30±10 Tage $\bar{x} = 3.042 > t_{ya} = 2.896$: auf dem 2%-Niveau signifikant erhöht
y=8

über 150 Tage $\bar{x} = 2.354 > t_{ya} = 2.160$: auf dem 5%-Niveau signifikant erhöht
y=13

Tabelle 22a:

Vergleich der Beta-1-A-Globulin-Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis mit den Normalwerten nach FATEH et al.

Normwerte nach FATEH et al.: $n = 26$, $\bar{x} = 108$, $s = 15$

Tage	10 ± 10	30 ± 10	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
n	8	8	8	8	9	6	8	8	9
$\bar{x}$	167.3	168.8	169	129.3	121.6	145.8	109.1	179.5	89.1
s	60.4	81.6	55.7	37.3	36.2	38.5	33.0	197.5?	21.6
s ²	3652	6663	3111	1392	1313	1482	11091	38899?	467
R/s	3.06	3.34	3.33	2.65	3.06	2.57	2.90	2.91	3.33
V	36.1	48.3	33	28.8	29.7	15.7	30.2	109.8?	24.2
s $\bar{x}$	21.3	28.8	19.7	13.3	12.1	18.5	11.6	69.7?	7.2

Tabelle 22:
Beta-1-A-Globulin-Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis

Tage	30 ± 10	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
$\bar{x}$ =103.0%	106.8	81.2	82.8	91.3	74.4	67.9	60.9	
s= 29.9	32.9	25.3	22.4	15.3	22.1	23.5	21.1	

Tabelle 22c:
Relativmittelwerte für Beta-1-A-Globulin beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis. Ausgangswert: 167,3 mg% = 100% bei 10 ± 10 Tagen.

ÜBERGANG AKUTE IN CHRON. PERS. HEPATITIS

● Mittelwerte im Verlauf ●

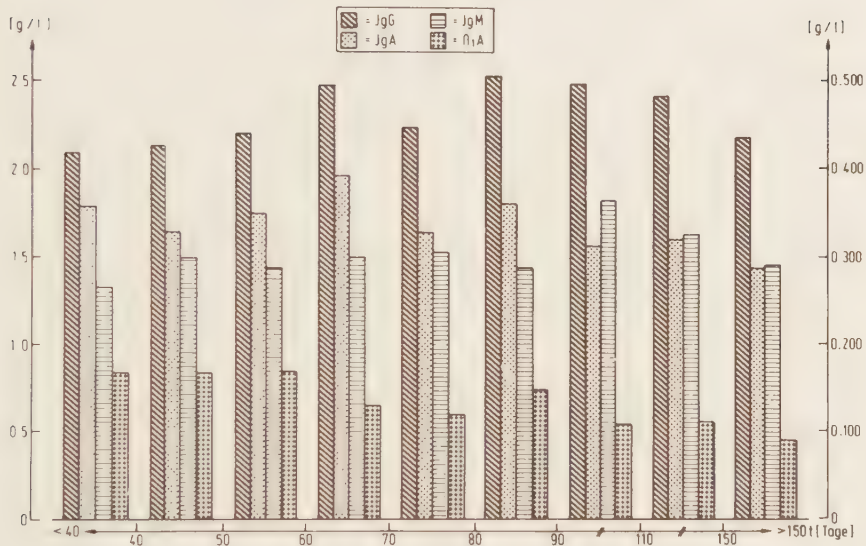


Abb.9: Mittelwerte für IgG, IgA, IgM, Beta-1-A-Globulin beim Übergang akute Hepatitis in eine chronisch persistierende Hepatitis

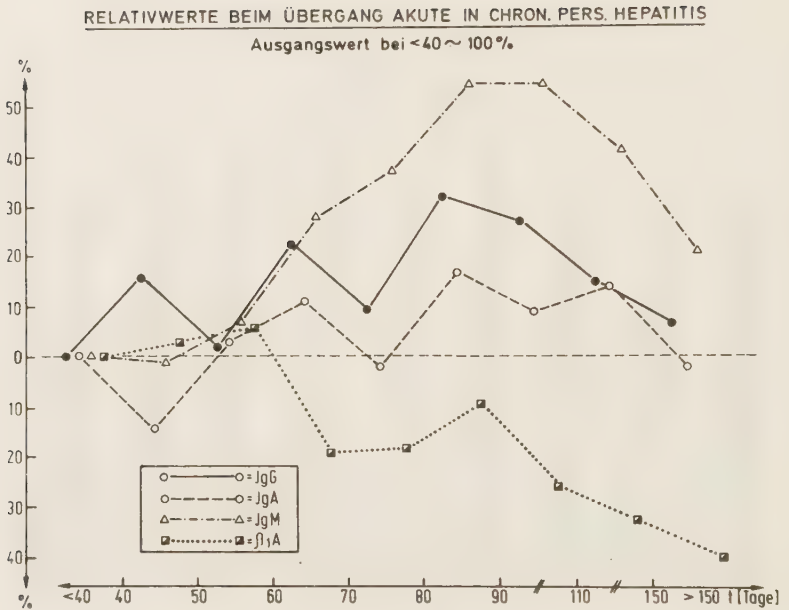


Abb.11: Relativmittelwerte für IgG, IgA, IgM, Beta-1-A-Globulin beim Übergang akute-chronisch persistierende Hepatitis

3.3.5 Alpha-1-Antitrypsin

Im Vergleich mit dem Normkollektiv nach FATEH et al. zeigt dieses Serumprotein eine nahezu kontinuierlich über den gesamten Beobachtungszeitraum hinaus reichende Konzentrationserhöhung. Verglichen mit den Normwerten nach BECKER ergibt sich eine Erhöhung der Alpha-1-Antitrypsin-Mittelwerte bis 80 Tage nach Erkrankungsbeginn, danach keine signifikante Erhöhung.

Die Alpha-1-Antitrypsin-Relativ-Mittelwerte haben eiRelativmittelwerte für Alpha-1-Antitrypsin beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis.

Ausgangswert: 399,3 mg% = 100% bei 10 ± 10 Tagen.

Tage	10 ± 10	30 ± 10	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
n	9	8	8	8	8	6	9	8	9
$\bar{x}$	399.3	397.5	330.2	341.3	351.3	366.8	321.6	314.6	309.3
s	111.3	87.8	90.5	92.5	72.4	133.9	62.5	67.1	69.2
s^2	12405	7712	8195	8565	5249	17934	3908	4505	4901
R/s	3.34	3.06	2.72	3.47	2.76	2.47	2.70	2.56	2.77
V	27.8	22.1	27.4	27.1	20.6	36.5	19.4	21.3	22.4
$s\bar{x}$	37.1	31.0	32	32.7	24.1	54.6	22.1	23.7	23.1

Tabelle 23:

Alpha-1-Antitrypsin Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis.

Tage	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
$\bar{x} \pm 104.5\%$	84.2	84.8	88.6	79.4	95.3	83.4	81.2
s = 42.8	28.7	29.6	19.7	23.1	22.5	19.1	20.0

Tabelle 23c:

Relativmittelwerte für Immunglobulin M beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis. Ausgangswert: 267,4 mg% = 100% bei 10 ± 10 Tagen.

10 ± 10 Tage	t= 4.332 > t _{ya} = 4.297	: auf dem 0.2%-Niveau signifikant
y=9		
30 ± 10 Tage	t= 5.051 > t _{ya} = 4.781	: auf dem 0.1%-Niveau signifikant
y=7		
50 ± 10 Tage	t= 2.905 > t _{ya} = 2.821	: auf dem 2%-Niveau signifikant
y=9		
70 ± 10 Tage	t= 3.170 > t _{ya} = 2.821	: auf dem 2%-Niveau signifikant
y=9		
90 ± 10 Tage	t= 4.547 > t _{ya} = 4.437	: auf dem 0.1%-Niveau signifikant
y=11		
110 ± 10 Tage	t= 2.397 < t _{ya} = 2.571	: <u>nicht</u> signifikant auf dem 5%-Niveau
y=5		
130 ± 10 Tage	t= 3.658 > t _{ya} = 3.169	: auf dem 1%-Niveau signifikant
y=10		
150 ± 10 Tage	t= 3.169 > t _{ya} = 3.169	: auf dem 1%-Niveau noch signifikant
y=10		
über 150 Tage	t= 3.043 > t _{ya} = 2.718	: auf dem 2%-Niveau signifikant
y=11		

Tabelle 23a:

Vergleich der Alpha-1-Antitrypsin Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis mit den Normalwerten nach FATEH et al.

Normwerte nach FATEH et al: n= 16, $\bar{x}$ = 233, s= 38

3.3.6 Alpha-2-Makroglobulin

Auch hier zeigt sich beim Vergleich mit dem Normalkollektiv nach FATEH eine kontinuierliche, über den gesamten Beobachtungszeitraum sich erstreckende Konzentrationserhöhung. Im Vergleich mit dem Normalkollektiv nach BECKER fällt lediglich eine kurzfristige signifikante Erhöhung der Alpha-2-Makroglobulin-Mittelwerte im Zeitabschnitt 110 ± 10 Tage nach Krankheitsbeginn auf. In sämtlichen übrigen Zeitabschnitten keine signifikante Veränderung gegenüber den Normwerten.

Die Alpha-2-Makroglobulin-Relativmittelwerte zeigen im Verlauf unterschiedlich geringgradig erhöhte bzw. geringgradig verminderte Werte gegenüber dem Ausgangsbefund (siehe Tabelle 24, 24a, 24b, 24c sowie Abbildung 10 und 12).

110 ± 10 Tage $t = 2.794 > t_{\alpha} = 2.571$: auf dem 5%-Niveau signifikant
 $y=5$

Tabelle 24b:

Vergleich der Alpha-2-Makroglobulin Mittelwerte mit den Normalwerten nach BECKER et al.

Normwerte nach BECKER et al: $n = 150$, $\bar{x} = 261$, $s = 70$

Tage	10 ± 10	30 ± 10	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
n	8	8	8	8	9	6	8	9	9
$\bar{x}$	122.2	156.4	162.0	101.7	64.8	98.0	66.9	75.9	53.8
s	122.2	156.40	162.0	101.7	64.8	98.0	66.9	75.9	53.8
s ²	14939	24469	26267	10237	4204	9616	4488	5771	2895
R/s	2.93	2.81	2.97	3.09	3.67	2.41	2.89	3.04	3.43
V	39.1	42.1	44.7	31.1	22.2	26.2	22.6	26.1	20.1
s $\bar{x}$	43.2	55.3	57.3	35.7	21.6	48.9	25.6	25.3	17.9

Tabelle 24:

Alpha-2-Macroglobulin-Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis.

Tage	30 ± 10	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
$\bar{x}$	106.1%	102.4	91.1	96.6	122.7	101.6	92.1	88.5
s	17.8	16.9	12.1	18.9	39.2	14.2	17.5	15.2

Tabelle 24c:

Relativmittelwerte für Alpha-2-Makroglobulin beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis. Ausgangswert: 311,8 mg% = 100% bei 10 ± 10 Tagen.

10 $\pm$ 10 Tage	t= 2.512 > t _{ya} = 2.306 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=8		
30 $\pm$ 10 Tage	t= 3.032 > t _{ya} = 2.896 : auf dem	2%-Niveau signifikant
y=8		
50 $\pm$ 10 Tage	t= 2.791 > t _{ya} = 2.365 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=7		
70 $\pm$ 10 Tage	t= 3.356 > t _{ya} = 3.355 : auf dem	1%-Niveau signifikant
y=8		
90 $\pm$ 10 Tage	t= 3.828 > t _{ya} = 3.055 : auf dem	1%-Niveau signifikant
y=12		
110 $\pm$ 10 Tage	t= 4.210 > t _{ya} = 3.707 : auf dem	1%-Niveau signifikant
y=6		
130 $\pm$ 10 Tage	t= 3.697 > t _{ya} = 3.169 : auf dem	1%-Niveau signifikant
y=10		
150 $\pm$ 10 Tage	t= 3.301 > t _{ya} = 2.178 : auf dem	2%-Niveau signifikant
y=11		
über 150 Tage	t= 3.320 > t _{ya} = 3.106 : auf dem	1%-Niveau signifikant
y=11		

Tabelle 24a:

Vergleich der Alpha-2-Makromittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis mit den Normalwerten nach FATEH et al.

Normwerte nach FATEH et al: n= 16, $\bar{x}$ = 201, s= 37

3.3.7 Alpha-2-Haptoglobin

Dieses Serumprotein zeigt lediglich im Abschnitt 130 ± 100 Tage nach Krankheitsbeginn eine signifikante Konzentrationserhöhung gegenüber den Normalwerten nach FATEH. In den restlichen Beobachtungszeiträumen ergibt sich keine signifikante Abweichung zu den Normwerten. Im Vergleich mit den Normwerten nach BECKER et al. ergibt sich im gesamten Verlauf keine signifikante Veränderung (siehe Tabelle 25, 25a, 25c sowie Abbildung 10 und 12).

130 $\pm$ 10 Tage $\bar{x}=3.311 > t_{y\alpha}= 2.845$: auf dem 1%-Niveau signifikant erhöht
 $y=20$

Tabelle 25a:

Vergleich der Alpha-2-Haptoglobin-Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis mit den Normalwerten nach FATEH et al.

Normwerte nach FATEH et al.: $n = 15$, $\bar{x} = 140$, $s = 63$

Tage	10 ± 10	30 ± 10	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
n	7	7	7	7	7	4	6	6	7
$\bar{x}$	131.7	141	167.7	134.2	124.1	117.2	98	71.5	100
s	88.2	89.5	138.3	45.8	96.3	107.4	67.6	31.9	61.9
s ²	7789	8027	19130	2105	9285	11550	4574	1018	3841
R/s	2.78	2.57	2.61	3.08	2.83	2.14	2.70	2.78	2.82
V	67	64.5	82.4	34.1	77.6	91.6	69	44.6	61.9
$s\bar{x}$	33.3	33.8	52.3	17.3	36.4	53.7	27.6	13.0	23.4

Tabelle 25:

Alpha-2-Haptoglobin Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis.

Tage	30 ± 10	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
$\bar{x}=127.8\%$	97.4	188.4	136.7	132.7	156.7	107.5	144.7	
s = 66.5	40.7	188.3	90.3	110.3	192.2	128.6	109.4	

Tabelle 25c:

Relativmittelwerte für Alpha-2-Haptoglobin beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis. Ausgangswert: 131,7 mg% = 100% bei 10 ± 10 Tagen.

3.3.8 Transferrin

Im Vergleich mit dem Normkollektiv nach FATEH sind die Transferrin-Mittelwerte während des gesamten Beobachtungszeitraumes signifikant erhöht. Im Vergleich zu den Normwerten nach BECKER et al. ergibt sich während des gesamten Beobachtungszeitraumes hingegen keine signifikante Veränderung.

Die Transferrin-Relativ-Mittelwerte zeigen bis 90 Tage nach Krankheitsbeginn einen Anstieg gegenüber dem Ausgangswert, danach ein langsames Abgleiten, so daß 150 Tage nach Krankheitsbeginn wieder der Ausgangswert erreicht wird (Tabelle 26, 26a, 26c sowie Abbildung 10 und 12).

Tage	10 ± 10	30 ± 10	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
n	8	8	8	8	9	6	8	8	9
$\bar{x}$	319.7	352.7	311.8	362.5	358.2	362.1	357.6	376.5	304.8
s	98.9	105.3	90.7	97.3	106.9	111.2	108.2	93.7	78.2
s ²	9785	11090	8244	9461	11447	12347	11725	8798	6118
R/s	2.69	3.04	2.85	2.98	2.87	2.65	3.00	3.34	2.78
V	30.9	29.8	29.1	26.8	28.8	30.7	30.2	24.9	25.6
s $\bar{x}$	34.8	37.2	32.1	34.3	35.6	45.4	38.2	33.2	26.1

Tabelle 26:
Transferrin Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis.

Tage	50 ± 10	70 ± 10	90 ± 10	110 ± 10	130 ± 10	150 ± 10	über 150
$\bar{x}$ =112.6%	99.4	114.2	118.5	129.6	115.5	117.1	100.3
s= 15.9	16.6	18.6	24.1	23.3	25.8	35.7	32.5

Tabelle 26c:
Relativmittelwerte für Transferrin beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis. Ausgangswert: 319,7 mg% = 100% bei 10 ± 10 Tagen.

10 ± 10 Tage	t= 3.200 > t _{ya} = 2.998 : auf dem	2%-Niveau signifikant
y=7		
30 ± 10 Tage	t= 3.888 > t _{ya} = 3.499 : auf dem	1%-Niveau signifikant
y=7		
50 ± 10 Tage	t= 3.234 > t _{ya} = 2.998 : auf dem	2%-Niveau signifikant
y=7		
70 ± 10 Tage	t= 4.492 : auf dem	1%-Niveau signifikant
y=7		
90 ± 10 Tage	t= 4.223 > t _{ya} = 3.355 : auf dem	1%-Niveau signifikant
y=8		
110 ± 10 Tage	t= 3.416 > t _{ya} = 2.571 : auf dem	5%-Niveau signifikant
y=5		
130 ± 10 Tage	t= 3.913 > t _{ya} = 3.499 : auf dem	1%-Niveau signifikant
y=7		
150 ± 10 Tage	t= 5.072 > t _{ya} = 4.785 : auf dem	0.2%-Niveau signifikant
y=7		
über 150 Tage	t= 3.695 > t _{ya} = 3.250 : auf dem	1%-Niveau signifikant
y=9		

Tabelle 26a:

Vergleich der Transferrin Mittelwerte beim Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis mit den Normalwerten nach FATEH et al.

Normwerte nach FATEH et al: n= 17, $\bar{x}$ = 206, s= 20

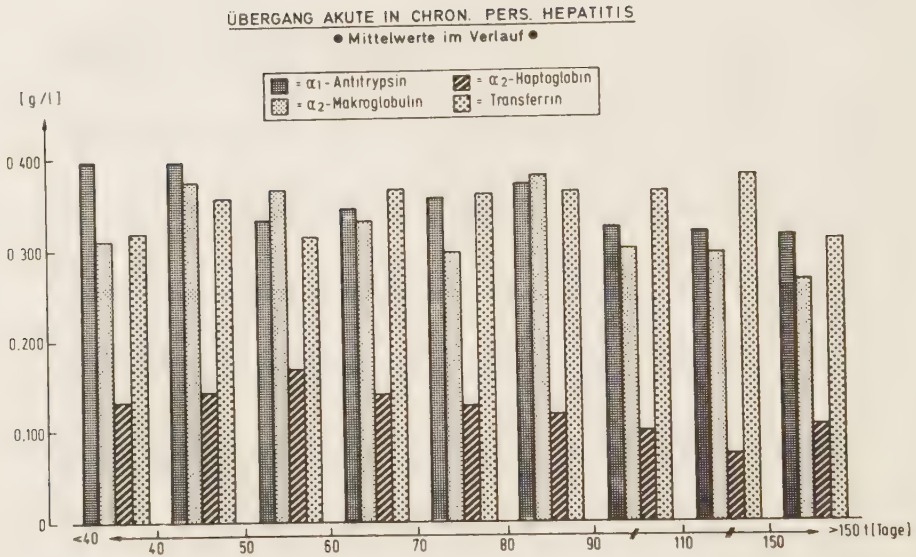


Abb.10: Mittelwerte für Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-2-Haptoglobin, Transferrin.
Übergang akute-chronisch persistierende Hepatitis.

RELATIVWERTE BEIM ÜBERGANG AKUTE IN CHRON. PERS. HEPATITIS

Ausgangswert bei $<40 \sim 100\%$

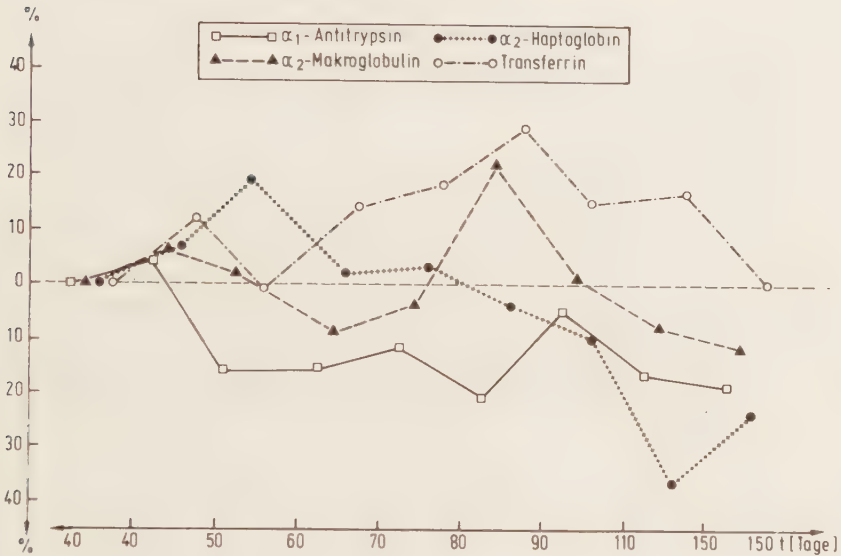


Abb.12: Relativmittelwerte für Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-2-Haptoglobin, Transferrin. Übergang akute-chronisch persistierende Hepatitis.

3.4 Korrelation Immunglobuline-übrige klinisch chemische Parameter

Bei der Korrelation Immunglobulin-M mit dem Gesamtbilirubin im Verlauf einer Virushepatitis A und Virushepatitis B ergab sich ein Korrelationskoeffizient $r = 0,1655$.

Die Korrelation Immunglobulin M mit den Transaminasen SGPT und SGOT ergab für SGPT einen Koeffizienten $r = 0,3154$ und für SGOT $r = 0,2707$.

Somit läßt sich keine positive Korrelation zwischen dem Immunglobulin M zum einen, sowie dem Gesamtbilirubin, den Transaminasen SGPT und SGOT zum anderen im Verlauf einer akuten Virushepatitis A bzw B herstellen.

3.4.1 Korrelation Alpha-1-Antitrypsin-übrige klinisch chemische Parameter

Korrelation Alpha-1-Antitrypsin mit Gesamtbilirubin
 $r = 0,3352$

Korrelation Alpha-1-Antitrypsin mit SGPT
 $r = 0,2662$

Korrelation Alpha-1-Antitrypsin mit SGOT
 $r = 0,2710$

Keine positive Korrelation zwischen Alpha-1-Antitrypsin und Gesamtbilirubin, sowie zwischen Alpha-1-Antitrypsin und SGPT, SGOT.

3.5 **Kleine Patientenkollektive und Kasuistiken**

3.5.1 **Virushepatitis-B bei Drogenabhängigen**

Bei den Patienten handelt es sich um einen 18-jährigen Mann und um ein 16-jähriges Mädchen.

Verhalten der Immunglobuline:

IgM klingt nach anfänglicher Erhöhung, bei dem jungen Mann Maximalwerte 30 Tage nach Krankheitsbeginn 435 mg%, bei dem Mädchen 643 mg%, gegen Ende der Beobachtungszeit in Normbereiche ab (nach 90 Tagen ♂ 192 mg%, ♀ 150 mg%), somit kein Unterschied gegenüber dem IgM-Verlauf bei normaler Virus-Hepatitis-B. IgG steigt lediglich bei dem Mädchen im Verlauf an: nach anfänglich normalen Werten, ab 40 Tage nach Krankheitsbeginn erreichen die IgG-Werte 2000 mg% und darüber, am Ende der Beobachtungszeit sind sie mit 2141 mg% noch mäßig erhöht.

Bei dem jungen Mann bleibt IgG während des gesamten Verlaufs im Normbereich.

IgA zeigt bei beiden Fällen einen interessanten Verlauf: während es bei dem Mann kontinuierlich über die gesamte Beobachtungszeit auf Werte zwischen 90 und 70 mg% erniedrigt ist, fällt es bei dem Mädchen von anfänglichen Normalwerten (157 mg%) im Verlauf auf erniedrigte Werte (bis 77 mg%) ab. Gegen Ende der Beobachtungszeit noch erniedrigte IgA Werte.

Beta-1-A-Globulin und die übrigen Serumproteine zeigen keine auffälligen Verlaufsformen und sind während der Beobachtungszeit überwiegend in den jeweiligen Normbereichen.

3.5.2 Virushepatitis-B bei Patienten mit Antikoagulantien-therapie (n=7)

6 Patienten werden mit Marcumar behandelt, wegen Herzklappenersatz (n=5), Zustand nach Myokardinfarkt (n=1). 1 Patient mit tiefer. Beinvenenthrombose wird mit Heparin behandelt.

Statistisch wurde die Gruppe einheitlich behandelt, d. h. zwischen Marcumar- und Heparintherapie wurde nicht unterschieden.

Immunglobuline

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x}$	2695	2341	2547	2588	2090	1880	2373
s=	588	786	850	979	411	213	627

Tabelle 27

Immunglobulin-G-Mittelwerte bei Virushepatitis-B und Anti-koagulation

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x}$	576	391	371	444	431	419	311
s=	290	162	141	214	226	298	131

Tabelle 28

Immunglobulin-A-Mittelwerte bei Virushepatitis-B und Anti-koagulation

Tage								
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90	
x 395	279	242	240	268	258	222	210	

Tabelle 29

Immunglobulin-M-Mittelwerte bei Virushepatitis-B und Antikoagulation

Alle drei Immunglobuline zeigen am Ende der Beobachtungsperiode noch erhöhte Serumspiegel, wobei sich bei allen mit Antikoagulantien behandelten Patienten die Hepatitis im klinischen Verlauf als protrahiert herausstellte, sowohl was den langsameren Abfall der Transaminasen anbelangt, als auch eine länger erhöhte Gamma-Zacke in der CAF-Elektrophorese. Auf eine statistische Signifikanztestung wurde wegen der geringen Fallzahl verzichtet.

Übrige Serumproteine

Bei 5 Patienten mit Herzklappenersatz und Antikoagulantientherapie ist Haptoglobin mit normalen Partigen, bzw. M-Partigen Platten der Fa. Behring nicht nachweisbar. Die Ursache dafür, liegt sicher in der kontinuierlichen Hämolyse an den künstlichen Klappen. Bei den beiden übrigen Patienten, Zustand nach Myokardinfarkt, sowie Zustand nach tiefer Beinvenenthrombose war Haptoglobin während des Verlaufs stets im unteren Normbereich.

Alpha-1-Antitrypsin zeigte sich während des gesamten Verlaufs erhöht.

Tage							
20 ± 5	30 ± 5	40 ± 5	50 ± 5	60 ± 5	70 ± 5	80 ± 5	über 90
$\bar{x}$ 447	363	348	364	342	334	313	327mg%
s= 95	48	90	147	95	89	95	19

Tabelle 30

Alpha-1-Antitrypsin-Mittelwerte bei Virushepatitis-B und Antikoagulation

Die übrigen Serumproteine, insbesondere das Beta-1-Globulin, waren während des gesamten Beobachtungszeitraumes im Normbereich.

3.5.3 Posthepatitische Zirrhose (n=2)

Bei den beiden Patienten handelt es sich um Frauen im Alter von 52 und 54 Jahren: bei beiden liegt histologisch mehrfach gesichert eine chronisch aggressive Hepatitis mit deutlich zirrhotischem Umbau vor. Beide kamen wegen eines erneuten Schubes zur stationären Aufnahme.

Bei beiden zeigten sich während des stationären Aufenthaltes sowie in der gesamten Beobachtungsphase, die sich über fünf Monate erstreckt, die Immunglobuline insgesamt vermehrt.

Bei der ersteren Patientin war IgG kontinuierlich über 3000 mg%, mit Maximalwerten um 5600 mg%, IgA kontinuierlich über 4000 mg% mit Maximalwerten von 900 mg%, IgM stets über 350 mg%, dabei Maximalwerte

von 1000 mg%. Bei den Serumproteinen zeigte diese Patientin phasenweise ein stark erniedrigtes Beta-1-A-Globulin, mit Werten um 45 mg%, auch Haptoglobin streckenweise erniedrigt bis auf 20 mg%, Alpha-1-Antitrypsin war am Anfang erhöht um 600 mg%, fiel während der Beobachtungszeit in obere Normbereiche ab. Die übrigen Serumproteine blieben unauffällig. Die zweite Patientin zeigte kontinuierlich erhöhte IgA-Spiegel, während IgG und IgM intermittierend stark vermehrt anzutreffen waren, dabei erreichte IgG Werte von 3800 mg% und IgM Maximalwerte von 1000 mg%.

Auch hier findet sich Beta-1-A-Globulin phasenweise auf Werte um 50 mg% vermindert, ebenfalls Haptoglobin bis auf 40 mg% vermindert. Die übrigen Serumproteine auch hier unauffällig.

3.5.4 Chronisch aggressive Hepatitis (n=4)

Patienten: Zwei Mädchen im Alter von 12 und 21 Jahren, wobei bei der letztgenannten Patientin zusätzlich eine Anorexia nervosa besteht, sowie zwei Männer mit 36 und 59 Jahren, bei letzteren Patienten lag zusätzlich ein erheblicher Alkoholabusus vor. Alle Patienten waren mehrfach leberblindpunktiert, die histologische Diagnose erbrachte jeweils eine chronisch aggressive Hepatitis. Die jeweilige Klinikaufnahme erfolgte wegen eines erneuten Schubes der chronisch aggressiven Hepatitis.

Bei allen vier Patienten zeigte sich der IgG-Serumspiegel am stärksten erhöht, wobei die Werte zwi-

schen 2000 mg% und maximal 5400 mg% liegen. IgA ist bei drei von vier Fällen anfänglich auf Werte bis zu 400 mg% erhöht, findet sich dann während der übrigen Beobachtungsperiode nur mehr geringfügig erhöht, bzw. im oberen Normbereich (Werte zwischen 200 und 300 mg%). Lediglich der Patient mit dem chronischen Alkoholabusus zeigt kontinuierlich stark erhöhte IgA-Spiegel zwischen 450 und 717 mg%. IgM ist bei allen 4 Patienten nur anfänglich erhöht bis maximal 240 mg% befindet sich dann im Normbereich.

Bei allen vier Patienten zeigt Alpha-1-Antitrypsin in den ersten 4 Wochen des Schubes geringfügig erhöhte Werte auf maximal 550 mg% um im weiteren Beobachtungszeitraum in Normbereiche abzufallen.

Alpha-2-Makroglobulin zeigt bei allen vier Patienten übereinstimmend während der gesamten Beobachtungsdauer erhöhte Werte zwischen 250 und 600 mg%.

Haptoglobin ist anfänglich geringgradig vermindert auf Werte zwischen 30 und 40 mg%, um nach etwa vier Wochen wieder in Normbereiche anzusteigen. Lediglich die Patientin, bei der zusätzlich die Anorexia besteht, hat konstant niedrigere Werte als 20 mg%.

Transferrin ist bei drei von vier Patienten (Ausnahme die Anorexia) während des gesamten Verlaufes auf Werte zwischen 300 und maximal 550 mg% erhöht.

Beta-1-A-Globulin ist während des Beobachtungszeitraumes nur kurzfristig erniedrigt, jedoch zu uneinheitlichen Zeitpunkten, minimal dabei gemessene Werte 60 mg%.

DISKUSSION

Immunglobuline

Bei unseren Untersuchungen sind die IgG-Mittelwerte im Verlauf einer akuten Virushepatitis A bereits am Anfang der Beobachtungsperiode erhöht, im Zeitraum 40 - 60 Tage nach Erkrankungsbeginn steigt die IgG-Konzentration etwas an, und am Ende des Beobachtungszeitraumes, 3 Monate nach Erkrankungsbeginn, finden sich verglichen mit dem Normkollektiv nach FATEH die IgG-Mittelwerte geringgradig erhöht, mit dem Normkollektiv nach BECKER haben sich die IgG-Mittelwerte bereits normalisiert. Ähnliche Ergebnisse berichten zahlreiche andere Autoren (9,23,32,46,57,58,69,77,81,82,91,99,100,101,102,118,127,133,151,156,157,164). Andere Untersucher finden die IgG-Serumkonzentrationen zu Beginn Ihrer Beobachtungszeiten noch normal, (34,58), diese Diskrepanz findet zum Teil ihre Erklärung in der unterschiedlichen Festsetzung des Erkrankungsbeginns. Der deutliche Anstieg der IgG-Serumkonzentrationen zwischen dem 40. und 60.Tag nach Erkrankungsbeginn, setzt mit dem Absinken der IgM-Spiegel im Serum ein (23,46,58,77,99,100). Diskutiert wird dabei eine Art Feed-Back-Mechanismus zwischen den Immunglobulinen M und G, mit dem Anstieg des IgG erfolgt die spezifische Immunantwort auf den Antigenreiz durch das Hepatitis-A-Virus, nachfolgend der eher unspezifischen IgM-Antwort (32,51,58,99,100,154). Analog dazu beschreibt FRÖSNER (51) in seinen virologischen Untersuchungen ein sehr frühes Vorhandensein von Anti-HAV der IgM-Klasse, meist bei Beginn der Erkrankung, mit einem Absinken der Titer nach

2 bis 4 Monaten auf ganz niedrige Werte, Anti-HAV der IgG-Klasse erscheint ebenfalls sehr früh im Serum, steigt nach dem Abfall des Anti-HAV IgM jedoch weiter an, so daß ein Nachweis von Anti-HAV der IgG-Klasse ohne gleichzeitigen Nachweis von Anti-HAV der IgM-Klasse immer auf eine bereits länger gehende Erkrankung hinweist.

Im Verlauf einer Virushepatitis-B sind die IgG-Werte zu Beginn der Beobachtungsperiode signifikant erhöht, wobei es zu einem statistisch gesichertem Anstieg der IgG-Werte im Verlauf kommt. Der Anstieg ist ausgeprägter als bei Virushepatitis-A und normalisiert sich sehr langsam, so daß nach 3 Monaten die IgG-Mittelwerte noch über den Normbereichen liegen. Diese protrahierte Normalisierung der IgG-Werte im Verlauf einer Virushepatitis-B wird zum Teil erklärt durch ein längeres Persistieren des B-Hepatitis-Virus (9,23,32,34,73,127) oder durch eine quantitativ stärkere Kontaktierung des Organismus mit B-Hepatitis-Virus bzw. eine über längere Zeit anhaltende Antigen-Antikörperreaktion, wodurch verlängert und verstärkt der spezifische IgG-Antikörper gebildet wird (32,58,99,100,154).

Virologische Untersuchungen (51) zeigen, daß gegen Hepatitis B-Virus mehrere Antikörper gebildet werden (AntiHBc, AntiHBs und AntiHBs). Antikörper der AntiHBs Klasse erscheinen in der Regel erst Wochen und manchmal Monate nach Verschwinden des HBsAg. AntiHBs bleiben im allgemeinen für viele Jahre, AntiHBc für einen etwa kürzeren Zeitraum (1-5 Jahre) nachweisbar. AntiHBc erscheinen gewöhnlich sehr früh im Serum und bleiben für viele Jahre nachweisbar. Die frühen AntiHBc gehören der IgM-Klasse an, während AntiHBc in der späten Rekonvaleszenzperiode (2-4 Monate nach Erkrankungsbeginn) vorwiegend oder

ausschließlich der IgG-Klasse angehören. Ein persistierender hoher AntiHBc Titer spricht für eine anhaltende Virusaktivität und ist von gewisser prognostischer Bedeutung (siehe unten).

Bei Patienten, bei denen die akute Hepatitis in eine chronisch persistierende Form übergeht finden sich während der gesamten Beobachtungszeit von 5 Monaten die IgG-Mittelwerte signifikant erhöht. Analog zu den virologischen Untersuchungen (51) wo ein Persistieren des AntiHBc beschrieben wird, deuten auch andere Untersucher diese prolongierte IgG-Erhöhung als ein Persistieren des Virus im Organismus oder als eine nicht ausreichende Antikörperbildung (17,51,53,59,91,157).

IgA zeigt in seinen Serumkonzentrationen sowohl im Verlauf einer Virushepatitis wie einer Virushepatitis-B keine auffallenden Veränderungen, welche von diagnostischer oder prognostischer Wertigkeit wären. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen zahlreiche andere Untersucher (23,46,57,58,69,99,102,118).

Im Gegensatz dazu stehen Autoren, welche erhöhte IgA-Werte als wichtiges Indiz für den Übergang in eine chronisch persistierende Form werten (81,143).

IgM zeigt bei unseren Patienten mit Virushepatitis-A im Verlauf einen initialen Anstieg, mit einem anschließenden raschen und kontinuierlichen Abfall in Normbereiche. Ähnliche Ergebnisse berichtet ein Großteil anderer Untersucher (8,15,17,19,23,32,34,38,46,54,57,58,64,69,81,82,96,101,102,116,119,124,150,156,159,163,164,170).

Dazu korrelieren die virologischen Ergebnisse mit dem raschen Nachweis des AntiHAV IgM, und dem raschen Abfall in Normbereiche (51).

Im Gegensatz dazu zeigen die IgM-Mittelwerte bei der Virus-B-Hepatitis eine geringere initiale Erhöhung und ein langsames Absinken zur Norm (97,99,100). Nur vereinzelt berichten Untersucher von einem raschen IgM-Abfall (23,82). Der protrahiertere IgM-Abfall während einer Virus-B-Hepatitis wird zum einen erklärt mit einer längeren Kontaktierung des Organismus mit Virus-B-Antigen (4,110), zum anderen soll der langsamere IgM-Abfall auch den langsameren Anstieg der IgG-Konzentrationen bewirken im Sinne des bereits erwähnten Feed Back Mechanismus zwischen IgM und IgG (32,58,99,100,154). Ob diese protrahierte Reaktion beider Immunglobuline (verlangsamter IgM-Abfall, verlangsamter IgG-Anstieg) ihre Erklärung findet in der komplexeren Struktur des Hepatitis-B-Virus mit den bisher drei bekannten Antigenen (HBsAG, HBCAG und HBeAG) und der damit komplexeren Antikörperbildung ist noch umstritten (51).

Eine noch nach 5 Monaten bestehende IgM-Vermehrung wird auch von vielen anderen Autoren beschrieben, beim Übergang einer akuten Hepatitis in eine chronisch persistierende Form (17,46,70,99,129). Die Vermehrung und Persistenz der IgM-Spiegel alleinig oder in Kombination mit einer persistierenden IgG-Erhöhung kann als relativ sicherer Hinweis auf eine protrahiert verlaufende Hepatitis, bzw. auf eine chronisch persistierende Form einer Hepatitis angesehen werden (17,46,51,70,99).

Virologische Untersuchungen ergänzen diese Beobachtungen (51). Übereinstimmend mit vielen Autoren können wir keine positive Korrelation zwischen den Verlaufswerten eines der drei Immunglobuline (IgA,

IgG, IgM) und Leberparenchymparametern (Transaminasen, Bilirubin, APH, Gamma-GT) finden. Virologische Untersuchungen, wie Bestimmung von HA-Ag, AntiHAV bei der Virushepatitis-A, HBsAG, HBcAG, HBeAG, AntiHBs, AntiHBc und AntiHBe bei der Virushepatitis-B zusammen mit quantitativen Immunglobulinbestimmungen erlauben jedoch eine relativ sichere Aussage hinsichtlich Diagnose und Prognose akuter Virushepatitis.

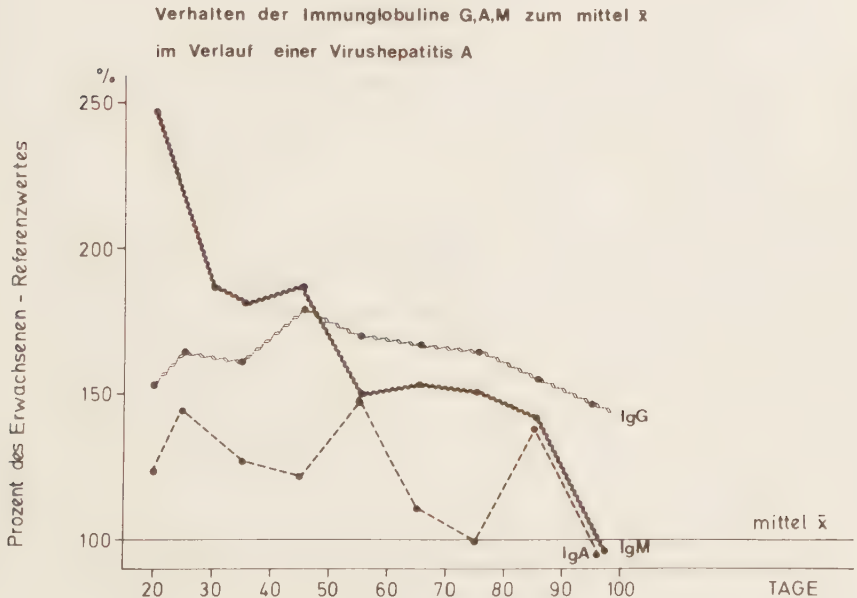


Abb. 13

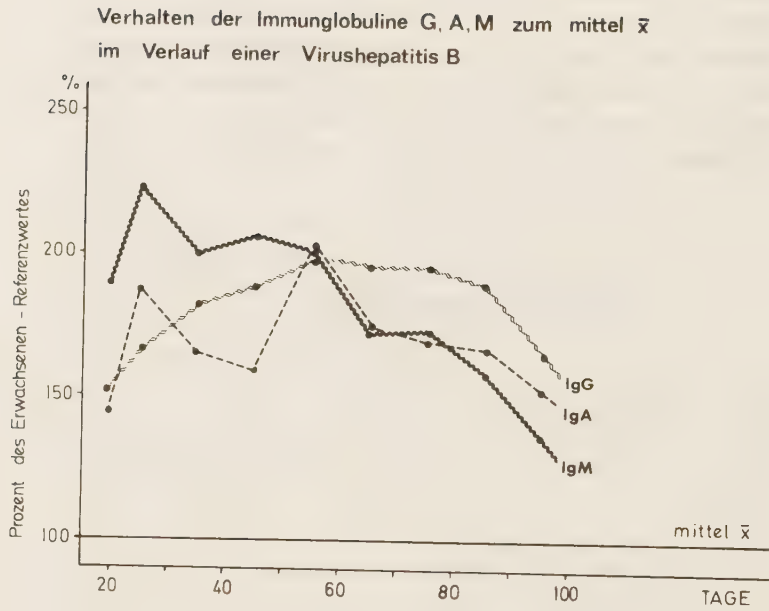


Abb. 14

Verhalten der Immunglobuline G,A,M zum mittel $\bar{x}$ im Übergang
akute Virushepatitis in eine chron. pers. Form

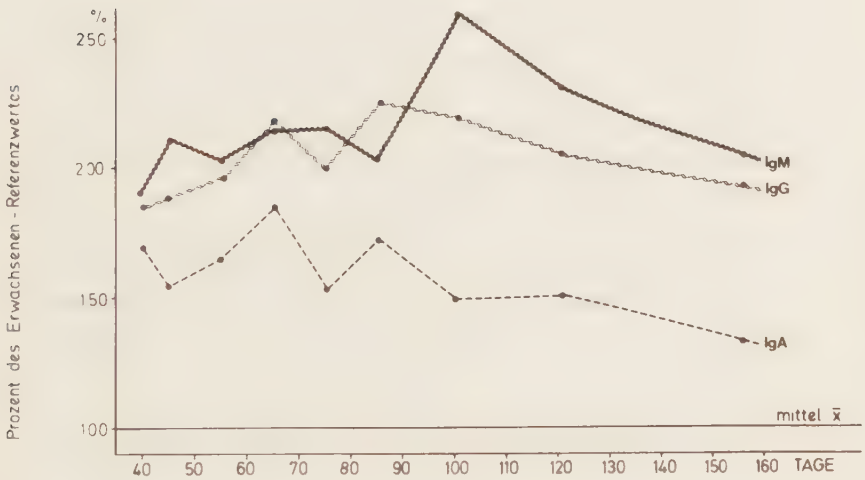


Abb. 15

4.2 **Übrige Serumproteine**

Übereinstimmend mit der Mehrzahl der Untersucher, welche Serumproteine neben Immunglobulinen bei akuter Hepatitis untersuchten, kommen wir zu dem Ergebnis, daß keines der von uns untersuchten Serumproteine (Alpha-1-Antitrypsin, Transferrin, Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-2-Haptoglobin, Beta-1-A-Globulin, Beta-1-C-Globulin) charakteristische Verlaufswerte aufweist. Dies gilt auch beim Übergang einer akuten Hepatitis in eine chronisch persistierende Form (62,114,117,160,161).

Im einzelnen wird das Verhalten des Transferrin unterschiedlich gefunden, eine geringgradige Erhöhung im Verlauf akuter Hepatitiden, wie wir sie finden wird von einigen Untersuchern ebenfalls angegeben (28,114), andere hinwieder finden keine signifikante Abweichung gegenüber der Norm (7).

Die Erhöhung des Alpha-2-Makroglobulins im Verlauf akuter Hepatitiden wird von einer Reihe von Untersuchern ebenfalls gefunden (47,52,169), andere hingegen finden bei längerem Krankheitsverlauf das Protein vermindert (62).

Gemeinsam mit anderen Untersuchern finden wir das Alpha-2-Haptoglobin vermindert (24,135,169), wobei dies als verminderte Syntheseleistung der Leber während einer akuten Hepatitis gedeutet wird (24).

Eine gesteigerte Syntheseleistung bei akuter Hepatitis mit erhöhten Haptoglobinwerten finden hingegen andere Autoren (139). Die Verminderung des Beta-1-A-Globulins während einer akuten Virushepatitis A und B, welche wir als nicht konstant und signifikant fanden, wird auch von anderen Autoren so beschrieben und in erster Linie im Sinne einer verminderten

Synthese bzw. eines erhöhten Komplementverbrauchs gedeutet (24,104,135,166).

Als Ausdruck eines Schubs einer chronisch aggressiven Hepatitis wird die Verminderung des Beta-1-A-Globulins gewertet (74,121).

Keine Einigkeit herrscht in der Wertigkeit von Veränderungen der genannten Serumproteine hinsichtlich Diagnose bzw. Prognose akuter Hepatitiden. Diskutiert wird eine speziell in der akuten Phase der Hepatitis gesteigerte Proteinsyntheseleistung der Leberzellen, wobei auch wir in der Zeitspanne 3-6 Wochen nach Erkrankungsbeginn häufig eine mäßige Erhöhung von Serumproteinspiegeln finden.

Positive Korrelationen zu anderen Leberparenchymparametern (Transaminasen, Bilirubin, Gamma-GT) finden sich nicht (24,47,52,104,121,135,139,166,169).

ZUSAMMENFASSUNG

Bei insgesamt 43 Patienten mit akuter Hepatitis (22 Virus-A-Hepatitisfälle, 21 Virus-B-Hepatitisfälle) wurden im Verlauf von 3-5 Monaten die Immunglobuline G, A, M untersucht sowie die Serumproteine Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-2-Haptoglobin, Transferrin und Beta-1-A-Globulin bestimmt.

Dabei zeigt sich, daß vor allem die Immunglobuline IgM und IgG in ihren Serumkonzentrationen charakteristische Werte im Verlauf von akuten Hepatitiden aufweisen, welche wertvolle Hilfen in der diagnostischen und prognostischen Wertung bilden.

Bezugnehmend auf unsere Fragen läßt sich zusammenfassend somit folgendes aussagen.

Frage 1: Zeigen verschiedene akute Virushepatitisformen unterschiedliche Immunglobulinkonstellationen?

Beide untersuchten akuten Virushepatitisformen A und B zeigen im Verlauf einen initialen Anstieg des IgM mit anschließendem Abfall, und einen synchron mit IgM-Abfall beginnenden IgG-Anstieg, der zu Ende der Beobachtungsperiode noch besteht. Unterschiede zwischen beiden Hepatitisformen finden sich nur in der Dynamik des IgM-Anstiegs und anschließenden Abfalls sowie im IgG-Anstieg. Die Virushepatitis-A zeigt einen raschen Abfall der erhöhten IgM-Werte in Normbereiche und einen ebenso raschen IgG Anstieg zum Zeitpunkt des IgM-Abfalls, während bei der Virushepatitis-B der IgM-Abfall sowie der damit verbundene IgG-Anstieg protrahiert verläuft.

Diese Unterschiede in der Dynamik der Immunglobuline IgM und IgG wurden erklärt mit dem unterschiedlich langen Persistieren des Virus im Organismus bei A und B Hepatitis, sowie dem komplexerem Antigenmuster des Hepatitis-B-Virus.

Die parallele Untersuchung des quantitativen Immunglobulinverhaltens und der virologischen Antigen- und Antikörpermuster erlaubt wertvolle diagnostische Aussagen hinsichtlich Unterteilung in Virushepatitis-A und Virushepatitis-B, auch hinsichtlich des unterschiedlichen Verlaufs beider akuter Hepatitisformen.

Frage 2: Zeigen die oben erwähnten übrigen Serumproteine charakteristische Veränderungen bei verschiedenen Formen der Virushepatitis?

Vereinheitlichend läßt sich sagen, daß keine charakteristischen Veränderungen im Verlauf akuter Virushepatitiden bei den genannten Serumproteinen zu finden sind, ebensowenig Unterschiede zwischen Virus-A-Hepatitis und Virus-B-Hepatitis.

Somit bilden die Serumproteine (Alpha-1-Antitrysin, Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-2-Haptoglobin, Transferrin und Beta-1-A-Globulin) keine wichtigen Untersuchungsparameter um diagnostische und prognostische Aussagen zum Verlauf akuter Virushepatitiden machen zu können.

Frage 3: Lassen sich Veränderungen der Immunglobuline und der oben genannten Serumproteine im Verlauf einer Virushepatitis für die Verlaufsbeurteilung heranziehen?

Für die Serumproteine läßt sich dies mit einem klaren Nein beantworten (siehe Frage 2), die Immunglo-

buline IgM und IgG lassen sich jedoch in Zusammenschau vor allem mit virologischen Untersuchungen und klinischen Parametern als zuverlässige prognostische Parameter bezeichnen. Insbesondere ist der bereits beschriebene IgM-Anstieg zu Beginn und der mehr oder minder rasche Abfall mit dem nachfolgenden IgG Anstieg ein typisches Verhalten welches einen normalen Verlauf einer Virushepatitis charakterisiert, vor allem wenn die Immunglobuline keine protrahierte Erhöhung über einen Beobachtungszeitraum von fünf Monaten aufweisen.

Frage 4: Gibt es klassische Immunglobulinkonstellationen bei protrahiertem Verlauf und bei chronisch persistierender Hepatitis?

Sowohl bei protrahiertem Verlauf wie bei chronisch persistierender Form einer Hepatitis, dies gilt vor allem für Verlaufsuntersuchungen bei Virushepatitis B, zeigen sich charakteristische protrahierte Erhöhungen von IgM und IgG zusammen, oder isoliert, als Hinweis auf eine nicht ausheilende Verlaufsform einer Virushepatitis.

Frage 5: Bestehen Korrelationen zwischen den Immunglobulinen und den genannten Serumproteinen einerseits und bestimmten biochemischen Parametern andererseits?

Positive Korrelationen zwischen der Stärke der Mesenchymalreaktion und der IgM und IgG Reaktion sind beschrieben. Zwischen dem Ausmaß der Leberzellnekrose und dem Immunglobulin bzw. Serumproteinspiegeln besteht jedoch keinerlei Beziehung, ebenso wenig besteht eine Korrelation zwischen den Immunglobulin- und dem Enzymmuster.

Frage 6: Stellenwert der quantitativen Immunglobulinbestimmung für die Diagnosestellung, Verlaufsbeurteilung und Prognose bei akuten Lebererkrankungen?

Die Immunglobuline IgM und IgG stellen wertvolle Parameter in diagnostischer und prognostischer Aussage beim Verlauf akuter Virushepatitiden dar, speziell in der Beurteilung der Entzündungsreaktion hinsichtlich Dauer, Schweregrad und Verlauf.

Vor allem eine protrahierte Verlaufsform und der Übergang in eine chronisch persistierende Hepatitis lassen sich durch regelmäßige Immunglobulinverlaufsbestimmungen mit großer Sicherheit frühzeitig erkennen. Vor allem in der Zusammenschau mit virologischen Untersuchungen wie HAAg, AntiHAV, HBsAG, HBcAG, HBeAG, AntiHBs, AntiHBc und AntiHBe läßt sich neben einer sicheren diagnostischen Wertung eine relativ sichere prognostische Aussage hinsichtlich Dauer und Verlauf erstellen.

Somit stellt unserer Meinung nach die quantitative Bestimmung der Immunglobuline neben oben beschriebenen virologischen Untersuchungsmethoden und der Untersuchung von Leberparenchymparametern, eine unumgängliche Untersuchungsmethode dar, um eine Aussage über Art, Ausmaß und Verlauf einer akuten Lebererkrankung machen zu können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1) AGOSTINI A., C. VERGANI:
Immunochemical Quantitation of Serum β_1 A-Globulin
in Health and Disease.
Z. Klin. Chem. Biochem. 5 (1968) 351
- 2) AIGNER A., F. GABL:
Serumspiegel der Immunglobuline des Albumins und
des β_1 C/ β_1 A-Globulins bei Patienten mit Leber-
erkrankungen.
Wiener Klin. Wschr. 36 (1971) 673
- 3) ALPERIM P.M., A. ZAMCHIG:
Investigations of Serum Proteins by the Method of
Radial Immuno-Diffusion in Patients with Liver
Cirrhosis.
Kliniceskaja Med. Mosk. 2 (1974)
- 4) ARNOLD W., K. H. MEYER z. BÜSCHENFELDE:
Diagnostische Probleme bei akuter und chronischer
Virushepatitis.
Klinikerarzt 10 (1981) 762
- 5) ASAMER H., F. GABL:
Vergleichende Immunglobulinbestimmungen im mensch-
lichen Serum.
Wiener Med. Wschr. 46 (1967) 853
- 6) AUGENER W.:
Immunanalyse von Glykoproteinen.
Proc. XII. Coll. Protides Biol. Fluids. Brügge 363
(1965)

- 7) BAEHR v. R., H. v. BAEHR:
Veränderungen der Proteine der Alpha-1- und
Alpha-2-Globuline im Verlauf der akuten Hepa-
titis infectiosa.
Z. Inn. Med. 17 (1972) 754
- 8) BARGOB I., H. CLEVE:
Immunelektrophoretische Serumuntersuchungen bei
Lebererkrankungen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 204 (1958) 708
- 9) BARRETO V.S.T., G. KLARSKIN:
Infectious and Serum Viral Hepatitis.
JAMA 6 (1972) 571
- 10) BAUCH K., W. BÜTTNER, H. WINKELVOSS, I. LEWICKI,
A. DENYSE, Z. ZIMMERMANN:
Quantitative Beziehungen zwischen Immunglobuli-
nen und histologischen Befunden chronischer Le-
bererkrankungen.
Dtsch. Ges. 10 (1974) 467
- 11) BEARN A.G., H. G. KUNKEL:
The Problem of Chronic Liver Disease in Young
Women.
Am. J. Med. 7 (1956) 528
- 12) BECKER M. D., P. J. SCHEUER:
Prognosis of Chronic Persistent Hepatitis.
Lancet 7 (1970) 153
- 13) BERG P. A.:
Immunserologische Untersuchungen in der Diagno-
stik von Lebererkrankungen.
Med. Welt 24 (1963) 1879

- 14) BERG P. A., H. BRANDT:
Die chronisch aggressive (lupoide) Hepatitis:
Differentialdiagnose und Therapie.
Ther. Woche 6 (1974) 521
- 15) BERG P. A.:
Immunologie der Virushepatitis und ihrer Folge-
zustände.
82. Tg. d. Ges. f. Inn. Med. Wiesb., 25.- 29.Apr.
1976
- 16) BECKER W., W. RAPP, H. G. SCHWICK, K. STÖRIKO:
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasma-
proteinen durch Immunpräzipitation.
Z. Klin. Chem. 3 (1968) 113
- 17) BERTHOLD H., H. M. ROTERMUND:
Das Verhalten der Immunglobuline IgG und IgM beim
Übergang der akuten in die chronische Hepatitis.
80. Tg. d. Ges. f. Inn. Med., Wiesb., 21. - 25.
Sept. 1974
- 18) BENBASAT J., L. KEREN:
Hepatitis in Selective IgA-Deficiency.
Brit. J. Med. 4 (1973) 762
- 19) BIANCHI L. et al.:
Immunologie und Histologie als prospektive Studie
der Hepatitis B.
2. Öst. Jug. Symp. über Lebererkr., Graz, 5. - 7.
Juni 1975

- 20) BIANCHI L.:
Hepatitis-B-Antigen-Komponenten im Lebergewebe in
Korrelation zu speziellen Blutparametern und Hepa-
titisformen.
82. Tg. d. Ges. f. Inn. Med., Wiesb., 25. - 29. Apr.
1976
- 21) BLOCK M. A., G. A. Lo GRIPPO, Th. A. FOX jr.:
Primary biliary cirrhosis: Immunglobulins in sur-
gical Appraisal.
Am. J. Surg. 117 (1969) 69
- 22) BONOMO L., U. GILLARDI:
Broad Band Hypergammaglobulinaemia in Chronic
Liver Disease. I. Diagnostic and Prognostic Meaning
of Elektrophoresis Patterns.
Acta Hepato-Splenologica 14 (1967) 152
- 23) BONOMO L., U. GILLARDI:
Broad Band Hypergammaglobulinaemia and Chronic
Liver Disease. II. Immunglobulin Levels in Liver
Cirrhosis.
Acta Hepato. Splenologica 14 (1967) 152
- 24) BRAUN H. J.:
Die klinische Bedeutung des Haptoglobins.
Blut, Band XXIV, 2 (1972) 1
- 25) BRUMER R.:
Drogenmißbrauch und Hepatitis.
2. Öst. Symp. über Lebererkr., Graz, 5.-7. Sept. 1975
- 26) BUNGERT H. J., H. LEONHARDT:
Plasmaviskosität, Immunglobuline und Fibrinogen
bei Leberzirrhose.
Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972) 1976

- 27) C. del VECCHIO-BLANCO, M. CARRELLA, M. COLTORTI:
Incidence of hepatitis associated antigen in
chronic liver disease in Southern Italy.
Acta Hepato-gastroenterol. 20 (1973) 138
- 28) CIESLUK S., M. KRAJ:
Transferrin in Virushepatitis.
Pol. Arch. Med. WEWN 5 (1972) 463
- 29) CLAMAN H.N., D. MERILL:
Quantitative Measurement of human Gamma-2, Beta-
2-A and Beta-2-M-Serum Immunoglobulins.
J. Lab. and Clin. Med. 10 (1964) 76
- 30) COHEN S., G. OHTA:
Immuncytochemical Study of Gamma Globulin in Liver
in Hepatitis and Postnecrotic Cirrhosis.
J. Exp. Med. 111 (1960) 285
- 31) COSTANTINO D., S. DOGLIA-BONZI:
Immunglobulins Behaviour in Epidemic and Serum
Hepatitis.
Dig. 6 (1972) 268
- 32) COSTANTINO D., M. del PRETE:
The C-3-Fraction in Epidemic and Serum Hepatitis.
Dig. 6 (1972) 269
- 33) DEAN F. D.:
The Quantitative Determination of Immunglobulins
by Radial Diffusion Techniques.
Brit. J. Dermatol. 89 (1973) 426

- 34) DEICHER H.:
Unterscheidung zwischen Hepatitis A und B.
Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975) 14
- 35) DEINHARDT F.:
Neue virologische Aspekte der akuten Hepatitis.
Die entzündete Leber, Verl. G. Witzstrock (1979)
7 - 16
- 36) DENISENKO L. N.:
Differential Diagnostic Significances of Determination of Haptoglobin in Viral Hepatitis and Jaundice of Different Etiology.
Terapevticeskij Archiv Moscow 3 (1976) 92
- 37) DIETZ W. H.:
IgM Levels and IgM mediated Immune Response in Patients with Acute Hepatitis A, Hepatitis B and Chronic HB-Antigenaemia.
Clin. Exp. Immun. 23/5 (1976) 1
- 38) DJORDEVICS D.:
Statistische Auswertung von Ergebnissen klinischer und biochemischer Laboratoriumsuntersuchungen bei Hepatitis A und B.
2. Öst. Jug. Symp. über Lebererkrank., Graz,
5. - 7. Sept. 1975
- 39) DZAMBAS D.:
Alpha-1-Antitrypsin bei Leberkrankheiten.
2. Öst. Jug. Symp. über Lebererkrank., Graz,
5.- 7. Sept. 1975

- 40) EISENBURG J.:
Fortschritte in der Therapie von Leberkrankheiten.
Fortschr. d. Med. 5 (1970) 165
- 41) EISENBURG J., A. CHRISTOFORIS:
Untersuchungen zum Krankheitsverlauf der akuten Virushepatitis.
Fortschr. d. Med. 8 (1971) 317
- 42) FAHEY J. L.:
Antibodies and Immunglobulins. II. Normal development and Changes in Disease.
JAMA 194 (1965) 255
- 43) FAHEY J. L., M. Mc KELVEY:
Quantitative Determination of Serum Immunoglobulins in Antibody Agar Plates.
J. Immun. 94 (1965) 84
- 44) FAHEY J. L., M. E. LAWRENCE:
Quantitative Determination of 7s-Gamma Globulins, β -2-A-Globulins and Gamma-1-Macroglobulins in Human Serum.
J. Immun. 91 (1963) 597
- 45) FARROW J. L., E. J. HOLBAROW, G. D. JOHNSON, S. G. LAMB, J. S. STEWART:
Autoantibodies and the HAA in Acute Inactive Hepatitis.
Brit. Med. J. 2 (1974) 693
- 46) FATEH-MOGHADAM A., R. LAMERZ, J. EISENBURG, M. KNEDEL:
Die Bedeutung der Immunglobuline für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 3 (1969) 129

- 47) FEHER J., L. JACOB:
Immunglobulins, Glykoproteins and Australia Antigen in Chronic Liver Disease.
Acta Med. Acad. Scien. Hungarica 30 (1973) 197
- 48) FEHER J., L. JACOB, J. SZILVAS, G. PAPP:
Die Konzentration der Serumglykoproteide und der Immunglobuline bei der chronischen Hepatitis und der Leberzirrhose.
Z. Inn. Med. 14 (1973) 418
- 49) FORNET B.:
Über Beziehungen allergischer Vorgänge zur Leber und zu den Leberkrankheiten.
Allergie und Asthma 10 (1964)
- 50) FRITSCH W. P., W. HERMS, F. HUTH, E. WETZELS:
Die Wertigkeit von Laparoskopie und Leberpunktion für die Diagnostik chronischer Hepatopathien.
Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972) 1635
- 51) FRÖSNER G. G., H. BANNASKI, H. BRODERSEN, R. SCHEID, J. ABB, M. WEISS, F. DEINHARDT:
Die Bedeutung von Anti-HBc für die Diagnose der akuten und chronischen Hepatitis-B-Infektion.
Med. Techn. 98 (1978) 130
- 52) FUCHS T., H. IMMICH:
Vergleichende Untersuchungen des elektrophoretischen Verhaltens der Serumeiweißkörper bei verschiedenen diagnostisch gesicherten Leberkrankheiten in einem Untersuchungskollektiv von 913 Patienten.
Med. Welt 14 (1970) 599

- 53) FUCIKOVA T.:
Immunoglobulins in Chronic Hepatitis.
Cas. Lek. ces. 112 (1973) 629
- 54) GABL F.:
Immunologische Untersuchungen bei Lebererkrankungen.
2. Öst. Jug. Tg. über Lebererkrank., Graz, 5.- 7.
Sept. 1975
- 55) GEROK W.:
Proteinsynthese und Aminosäurenstoffwechsel bei
Erkrankungen der Leber.
Med. Klinik 50 (1971) 1720
- 56) GILELS J. P., S. KRUGMAN:
Viral Hepatitis Immunglobulin Response during the
Course of the Disease.
JAMA 3 (1969) 497
- 57) GLEICHMANN E., H. DEICHER:
Differenzierung der Hypergammaglobulinämie bei
entzündlichen Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 13 (1967) 684
- 58) GLEICHMANN E., H. DEICHER:
Quantitative Immunglobulinbestimmung im Serum bei
entzündlichen Leberkrankheiten: I) Normalwerte und
Untersuchungen im Verlauf der akuten Hepatitis.
Klin. Wschr. 15 (1968) 171

- 59) GLEICHMANN E., H. DEICHER:
Quantitative Immunglobulinbestimmung im Serum bei
entzündlichen Leberkrankheiten: II) Chronisch ent-
zündliche Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 15 (1968) 793
- 60) GLEICHMANN E.:
Präalbumin und Haptoglobin im Serum bei akuter
Hepatitis.
82. Tg. d. Ges. f. Inn. Med., Wiesb., 25. - 29. Apr.
1976
- 61) GMYREK D., D. KRANZ, P. KLEMM, W. KUNZ:
Quantitative Beziehungen zwischen serochemischen
und histologischen Befunden.
Dtsch. Med. Wschr. 9 (1969) 432
- 62) GÖTZ H.:
Immunchemische Differenzierung von Alpha Globuli-
nen und ihre differentialdiagnostische Bedeutung
für Klinik und Praxis.
Der Krankenhausarzt 9 (1969)
- 63) GOLDBERG S. J., C. L. SMITH:
Abnormalities of Haptoglobin in Viral Hepatitis.
Digestive Dis. Week 19 - 25th May (1973)
- 64) GRABNER G., J. BERMANN:
Erfahrungen mit dem Wiener Differentialdiagnose-
programm im Bereich der Hepatologie.
10. Kongr. d. Ges. f. Klin. Chem. u. Lab. Diagn.
d. DDR, Erfurt (1973)

- 65) GROSSMANN H. D., K. HUHNSTOCK:
Quantitative Verteilung der Immunglobuline bei
Lebererkrankungen.
Rev. Int. Hepat. 18 (1968) 41
- 66) HARTMANN F.:
Immunologische Probleme bei Lebererkrankungen.
Prozides of the Biol. Fluids, 8. Coll. Elsevier,
Amsterdam (1960)
- 67) HARTMANN M. L.:
L'analyse immunoelectrophoretique des serums de
malades atteints d'affections.
Seance (1956) 1937
- 68) HARTMANN F.:
Grundprobleme der Störung der Leberfunktion.
Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 63 (1957)
- 69) HAYASHI H., G. A. Lo. GRIPPO:
Persistence of Australia Antigen in Mentally
Retarded Children, Seven Years after Virus Hepa-
titis.
Henry Ford Hosp. Med. J. 1 (1971)
- 70) HAUG H.:
Die persistierende Hepatitis im Vergleich mit
anderen chronischen Verlaufsformen nach epide-
mischer Virushepatitis.
Klin. Wschr. 5 (1968) 276

- 71) HENNIG H., M. SECKFORT:
Fraktionierung der Immunglobuline des Serums
Leberkranker mittels der einfachen radialen
Immundiffusion (Partigen Test).
Med. Klin. 39 (1974) 1587
- 72) HEREMANS S.:
Les globulins seriques de system gamma.
Brux Arsica (1960)
- 73) HESCHL R., G. P. TILZ:
Hepatitis, AUAG und Immunglobuline.
Wien. Z. Inn. Med. Grenzgeb. 10 (1972) 517
- 74) HIRAYAMA C., K. TOMINAGA, T. JNISA, M. NAKAMURA:
Serum Immunglobulins and HAA in Blood Donors,
Chronic Liver Disease and Primary Hepatoma.
Dig. 7 (1972) 257
- 75) HOPPE I., K. SCHMIDT:
Statistische Analyse zur Wirkung der intravenösen
Immunglobulinprophylaxe bei der Transfusions-
hepatitis.
Dtsch. Med. Wschr. 99 (1974) 1092
- 76) INTORP H. W.:
Antikörperbindung bei chronischer Hepatitis.
Med. Welt 47 (1971) 1876
- 77) ISHAK K. G., E. W. JENIS, M. L. MARSHALL, B. H. BOLTON:
Cirrhosis of the Liver Associated with Alpha-1-
Antitrypsin Deficiency.
Arch. Path. 94 (1972) 445

- 78) JAMECKI J., M. MARTYNSKA:
Serum Immunglobulin M Lever in Acute Virus Hepatitis.
Polski Tygodnik Lekarski XXXVII (1973) 1
- 79) JENSEN K. B., S. JARNUM:
IgM Turnover in Chronic Liver Disease.
Scand. J. Immun. 2 (1972) 101
- 80) KATZ R., J. RODRIGUEZ:
Post. Transfusionshepatitis Effect of Modified
Gamma-Globulin added to Blood.
The New Engl. J. Of Med. 285 (1971) 17
- 81) KINDLER U., T. KOCH:
Die klinische Wertigkeit der Immunglobulinbestimmungen bei Lebererkrankungen.
Dtsch. Med. Wschr. 25 (1970) 1348
- 82) KINDLER U., T. KOCH:
Zur Frage der Spezifität der Serumimmunglobulinbestimmungen bei der Diagnose der akuten Hepatitis.
Vergleich zu anderen klinisch chemischen Untersuchungen.
Dtsch. Med. Wschr. 28 (1970) 1483
- 83) KINDLER U.:
Beta-1-A-Globuline bei der AuAG-positiven und AuAG-negativen Virushepatitis.
Med. Welt 27 (1976) 47
- 84) KLAGES H. D., K. LEDERBOGEN, W. SCHNEIDER:
Zur Behandlung chronischer Hepatitiden mit Immunsuppressiva.
Med. Klin. 34 (1970) 1490

- 85) KOFF R. S.:
Immune-Complex Arthritis in Viral Hepatitis.
New Engl. J. of Med. 285, Vol. 14 (1971) 1371
- 86) KOMMERELL B.:
Diagnostik der Lebererkrankungen.
23. Dtsch. Kongr. f. Ärztl. Fortbildg. (1974)
- 87) KOSMIDIS J. C., L. K. LEADER-WILLIAMS:
Complement Levels in Acute Infectious Hepatitis
and Serum Hepatitis.
Clin. Exp. Immun. 11 (1972) 31
- 88) KRASSNITZKY O., F. PESENDORFER, F. WEWALKA:
Australia/SH-Antigen und Leberkrankheiten.
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970) 249
- 89) KUHN H. A., J. WEIHNREICH:
Immunologische Probleme bei chronischer Hepatitis
und Leberzirrhose.
Dtsch. Med. Wschr. 15 (1964) 723
- 90) KUHN H. A.:
Immunglobuline und Leber.
Dtsch. Z. f. Verdauungskrankh. u. Stoffwechsel-
krankh. Heft 1/2 (1972) 47
- 91) KUNTZ E.:
Aktuelle laborchemische Leberfunktionsdiagnostik.
I) Störung der Leberzellintegrität und der metabo-
lischen Leistung. II) Störung der exkretorischen
Funktion und der mesenchymalen Reaktion und der
Speicherfähigkeit des RES.
Münch. Med. Wschr. 17 (1972) 830

- 92) LAMERZ R., A. FATEH MOGHADAM:
Quantitative Immunglobulinbestimmungen.
Med. Lab. 11 (1969) 243
- 93) LAMERZ R., A. FATEH MOGHADAM, M. KNEDEL:
Zur Methodik der quantitativen Bestimmung von
Serumproteinen mit dem radialen Immundiffusions-
test.
Engelhardt/Lommel: Meth. Fortschr. im klin. chem.
Lab.-Prot., Proteide, Verlag Chemie Weinheim
(1975)
- 94) LAUDHAN G.:
Über Dysproteinämien bei Leberzirrhosen mit extre-
mer elektrophoretischer homogener Gamma-Globulin-
ämie.
Klin. Wschr. 35 (1955) 851
- 95) LEE F. J.:
Immunglobulins in Viral Hepatitis and Active Alco-
holic Liver Disease.
The Lancet II (1965) 1043
- 96) LINNECKE P., G. BOHNENSACK et al.:
Die diagnostische Relevanz von Immunglobulinbestim-
mungen im Screening.
Erg. d. Exp. Med. Bd. 19 (1975)
- 97) GRIPPO G. A. Lo, H. HAYASHI, N. SHARPLESS:
Effect of Infectious Hepatitis on the Immunglobu-
lins in Mentally Retarded Children.
Repr. of the J. of the Am. Med. Ass., March 195
(1966) 939

- 98) GRIPPO G. A. Lo, N. S. SHARPLESS:
Degrees and Variations in Immunological Responses
in Infectious Hepatitis.
Henry Ford Hosp. Med. Bull. 14 (1966)
- 99) GRIPPO G. A. Lo, H. HAYASHI:
Immunglobulins and Interceron Responses in Infec-
tious and Transfusions-Associated Hepatitis.
Henry Ford Hosp. Bull. 15 (1967)
- 100) GRIPPO G. A. Lo, Th. A. FOX jr., M. A. BLOCK:
Serum Immunoglobulins in the Differential Diagno-
sis between Intrahepatic Viral Jaundice and Extra-
hepatic Obstructive Jaundice.
Henry Ford Hosp. Bull. 4 (1968)
- 101) GRIPPO G. A. Lo, H. HAYASHI, Th. A. FOX jr.:
Serum Immunoglobulins in the Diagnosis of Liver
Disease.
Precent Concepts Vol. II (1969) 7
- 102) GRIPPO G. A. Lo, K. ANSELM, H. HAYASHI:
Serum Immunglobulins and five Serumproteins in
Extrahepatic Obstructive Jaundice and Alcoholic
Cirrhosis.
Am. J. Gastroent. 4 (1971) 357
- 103) MAYER G., H. SCHOMERUS:
Bestimmung der Albuminsynthese während und nach
akuter Hepatitis.
Z. Gastroent. 30 (1972) 823
- 104) MEHROTA M. P., S. TANDAN:
Serum Haptoglobin in Hepatobiliary Jaundice.
J. Ass. Phys. India 21 (1973) 697

- 105) MANCINI G., A. O. CARBONARA, J. F. HEREMANS:
Immunochemical Quantitation of Antigens by Single
Radial Immundiffusion.
Immunchemistry 2 (1965) 235
- 106) MANCINI G., P. VAERMAN, A. O. CARBONARA, F. A.
HEREMANS:
A Single Radial Diffusion Method for the Immunolo-
gical Quantitation of Proteins.
Protides of Biol. Fluids 11 (1964) 170
- 107) MIYAZATO K.:
Immunoglobulins and Rh-Factor in Sera from Patients
with Liver Disease.
Lap. J. of Gastroent. 12 (1971) 1285
- 108) MEYER z. BÜSCHENFELDE K. H.:
Diagnostische und pathogenetische Bedeutung humo-
raler und zellulärer Immunreaktionen bei chroni-
schen Lebererkrankungen.
Med. Klin. 66 (1971) 1711
- 109) MEYER z. BÜSCHENFELDE K. H.:
Immunpathogenese chronisch-entzündlicher Leber-
erkrankungen.
3. Erg. d. Inn. Med. N. F. Bd. 32 (1972)
- 110) MEYER z. BÜSCHENFELDE K. H., J. P. BOLTE:
Immunologische Aspekte der Virushepatitis.
Internist 18 (1978) 201
- 111) MIESCHER P. A., A. BRAVERMAN, E. L. AMOROZI:
Progressive hypergammaglobulinämische Hepatitis.
Dtsch. Med. Wschr. 91 (1968) 1525

- 112) MILLER W. V., L. E. WATSON, P. V. HOLLAND, J. H. WALSH:
Evaluation of the effectiveness of hepatitis
screening tests.
Vox. Sang. 21 (1971) 1-10
- 113) MONDORF W., K. H. GÖGGL:
Immunelektrophoretische Untersuchungen im Verlauf
von Lebererkrankungen.
Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. (1967) 235 - 237
- 114) MÜLLER H. E., J. MÜLLER von VOIGT:
Quantitative immunologische Serumproteinbestim-
mungen bei verschiedenen Krankheitszuständen.
Dtsch. Med. Wschr. 3 (1968) 216
- 115) MUELLER-ECKHARDT C., KRETSCHMAR G., H. A. KÜHN:
Untersuchungen zur Bedeutung des $\beta_1\text{C}/\text{BA}$ -Gehaltes
im Serum von Patienten mit sogenannter "lupoider
Hepatitis".
Klin. Wschr. 8 (1970) 491
- 116) MURRAY-LYON M., R. WILLIAMS:
Quantitative Immunoelectrophoresis of plasma pro-
teins in acute viral hepatitis, extrahepatic
biliary obstruction, prim. bil. cirrhosis and idio-
pathic haemochromatosis.
Clin. Chem. Acta 51 (1974) 303
- 117) MURRAY-LYON M., H. G. M. CLARKE, K. Mc PHERSON,
R. WILLIAMS:
Quantitative Immunelektrophoresis of serumpro-
teins in cryptogenic cirrhosis, alcoholic cirrho-
sis and active chronic hepatitis.
Clin. Chim. Acta 39 (1972) 215

- 118) NEUMAYR A., L. PESCHL, H. RETTENBACHER-DÄUBNER:
Veränderungen der Immunglobuline im Verlauf akuter
und chronischer Lebererkrankungen.
Med. Klin. 66 (1971) 1728
- 119) NILIUS R., B. ZIPPICH, L. OTTO, H. J. BUSSE, R. EISMANN,
J. E. PETERS:
Quantitative Immunglobulinbestimmungen bei hepato-
biliären Erkrankungen. Eine diskriminanzanalytische
Studie.
Z. Inn. Med. 18 (1973) 541
- 120) NILIUS R., B. ZIPPICH, R. EISMANN, H. BUSSE, M. MÖRL:
Beta-1-A-Globulinbestimmungen im Serum bei Leber-
und Gallenwegserkrankungen.
Z. Inn. Med. 19 (1972) 820
- 121) NILIUS P., K. SCHNEIDER:
Verhalten der Immunglobuline und des β_1A/β_1C -Glo-
bulins im Serum bei akuter Virushepatitis und bei
chronischen Lebererkrankungen.
Dtsch. Z. f. Stoffw. krht. 1/2 (1972) 123
- 122) NILIUS R., B. ZIPPRICH, J. E. PETERS:
Diskriminationsfähigkeit von Immunglobulinen bei
Leber- und Gallenwegserkrankungen.
Erg. d. exp. Med. Bd. 19 (1975)
- 123) PAGE A. R., A. GOOD, B. POLLARA:
Long-term results of therapy in patients with
chronic liver disease associated with hypergamma-
globulinaemia.
Am. Med. Ass. 47 (1969) 765

- 124) PARONETTO F., F. SCHAFFNER et al.:
Circulating antibodies to bile ductular cells in
various liver disease.
Am. Med. Ass. 187 (1964) 503
- 125) PARONETTO F., F. SCHAFFNER, H. POPPER:
Antibodies to cytoplasmatic antigens in primary
biliary cirrhosis and chronic active hepatitis.
Lab. Clin. Med. 6 (1967) 979
- 126) PETERS V., A. STAJMAR, V. ZAVARAL:
Serum Immunoglobulins levels in chronic diseases
of the liver. Dig. 6 (1972) 299
- 127) PETERS C. J., K. M. JOHNSON:
Serum-Immunoglobulin-levels in Australia-antigen-
positive and Australia-negative Hepatitis.
Clin. Exp. Immun. 11 (1972) 381
- 128) PILGERSDORFER W.:
Methoden und klinische Bewertung von Bluteiweiß-
bestimmungen in der Praxis unter besonderer Berück-
sichtigung der Leberdiagnostik.
Wiener Med. Wschr. 25/26 (1965) 519
- 129) PIROTTA J., G. RAUBER, L. RUYTERS:
Chronic persistent hepatitis and chronic aggressive
hepatitis.
Arch. Franc. d. Maladies del App. Dig., Paris 1/2
(1972) 7

- 130) POPPER H.:
Morphological and immunological investigations on
chronic aggressive hepatitis and primary biliary
cirrhosis.
Immunology of the liver Martin Smith and Roger
Williams, William Heinemann.
Medical Books Limited (1971)
- 131) POPPER H.:
Pathogenese und Klassifizierung der Leberzirrhose.
Med. Klin. 3 (1969) 89
- 132) POPPER H., F. PARONETTO, F. SCHAFFNER:
Immunologic hepatic injury.
Bull. of the New York Academy of Med. Ser. 9
(1963) 610
- 133) POPPER H., F. PARONETTO, F. SCHAFFNER:
Immunprocesses in the pathogenesis of liver disea-
ses.
Repr. f. t. Annuals of the New York Acad. of Scien-
ces 124 (1965) 781
- 134) POPPER H.:
Possible Role of Immune Processes in Self-Perpe-
tuation of Liver Disease.
Sec. Int. Symp. on Immunopath. Brookl. Lodge, USA,
(1961) 303
- 135) PRELLWITZ W., C. M. HAMMA, J. DUDEK:
Haptoglobin und Coeruloplasmin bei Krankheiten der
Leber und der Gallenwege.
Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968) 1277

- 136) RICKEN D.:
Immunologische Vorgänge bei chronisch-entzündlichen Leberkrankheiten und ihre Bedeutung für die Therapie.
Therapiewoche 21 (1971) 835
- 137) REMADE J. P., A. CHAMLION, H. MONGER:
Estimation of Serum Immunoglobulins in Various chronic Liver Diseases and in Extra-Hepatic Cholestasis.
Path. Biol. 4 (1974) 297
- 138) RENTSCH J.:
Quantitative Serumproteinbestimmungen.
Med. Welt 33 (1969) 1779
- 139) RICHTER E., S. CLAUDITZ, B. LEINWEDR, H. A. KÜHN:
Erhöhte Proteinsynthese in Leberpunktaten von Patienten mit akuter Hepatitis.
Acta-Hepatospl. enolog. 6 (1968) 376
- 140) RITIS de F., G. GIUSTI, F. PICCININO, B. GALANTIM, R. RUGGIERO:
Statistical Analysis of clinical and laboratory data, recorded in a sample of 893 patients, hospitalized with acute viral hepatitis.
Acta Gastroent. 20 (1973) 371
- 141) ROCHE J.K., J. M. STENGLE:
Clinical trials of hepatitis B immune globulin.
New Engl. J. Med. 5 (1972) 287
- 142) ROGES R., H. PETZHOLD, C. TAUCHNITZ:
IgM-Spiegel bei der Virushepatitis.
Z.Inn. Med. 9 (1974) 384

- 143) ROSER H.:
Quantitative Immunglobulinbestimmungen bei Leber-
erkrankungen.
Münch. Med. Wschr. 112 (1970) 1392
- 144) ROZEN P., R. J. KORN, H. J. ZIMMERMANN:
Computer analysis of liver function tests and in-
terrelationship in 347 cases of viral hepatitis.
Isr. J. Med. Sci. 6 (1970) 67
- 145) SACHS L.:
Angewandte Statistik - 4. Auflage.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1974)
- 146) SAILER D., W. GRABNER, G. BERG:
Das quantitative Verhalten der Immunglobuline bei
chronischen Lebererkrankungen.
Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973) 1559
- 147) SCHEIFFARTH F.:
Immunpathologische Phänomene bei Lebererkrankungen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. (1963)
- 148) SCHEUER P. J.:
The pathologie of chronic hepatitis.
Immunology of the Liver M. Smith and R. W. Williams.
William Heinemann, Med. Books Limited (1971)
- 149) SCHEURLLEN P. G.:
Differentialdiagnostische Bedeutung von Serumeiweiß-
untersuchungen.
Internist 2 (1968) 56

- 150) SCHMIDT E. u. F. W.:
Enzym-Diagnostik von Lebererkrankungen.
Schweiz.Med. Wschr. 99 (1969) 514
- 151) SCHMIDT H., H. EBELING:
Vergleich konventioneller Methoden zur Albumin-,
Transferrin- und Coeruloplasminbestimmung im
Serum mit immunologischen Referenzmethoden.
Z. Klin. Chem. Biochem. 13 (1970) 5
- 152) SCHUMACHER K., M. KESSLER:
Quantitative Bestimmung von Serumproteinen durch
radiale Immundiffusion.
Z. Klin. Chem. Biochem. 3 (1968) 193
- 153) SCHUHMACHER K., R. GROSS:
Das quantitative Verhalten der Immunglobuline bei
chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 47 (1969) 960
- 154) SCHUHMACHER K.:
Immunpathologische Phänomene bei chronischer Leber-
entzündung.
Mat. Med. Nord. 23 (1971) 156
- 155) SCHUHMACHER K., G. MAERKER-ALZER:
Verhalten und Bedeutung der Immunglobuline bei der
akuten und chronischen Hepatitis.
Internist 14 (1973) 578

- 156) SCHWARZ J. A., A. PITRAWIRANA, H. JOST, P. G. SCHEURLIN:
Significanca of monomeric IgM in acute and chronic
liver disease.
V. Congr. Mundid. de Gastrent. Cicidad de Mexico
(1974)
- 157) STILLE W., B. KUNKEL, K. NERGER:
Austern Hepatitis.
Dtsch. Med. Wschr. 5 (1972) 145
- 158) STÖRIKO K., G. SCHWICK:
Die quantitative immunologische Bestimmung des Alpha-
1-A-Antitrypsins im menschlichen Serum.
Prot. of the Biol. Fluids 11 (1972) 411
- 159) STÖRIKO K.:
Normal values for 23 different human plasma pro-
teins determined by single radial immunodiffusion.
Blut 16 (1968) 200
- 160) STÖRIKO K.:
Diagnostische Relevanz immunchemischer Plasmaprotein-
bestimmungen.
Laborblätter 4 (1975) 141
- 161) STROHM W. D., U. HOG, W. STILLE:
Klinische und biochemische Unterschiede im Verlauf
von Hepatitis infectiosa und Serumhepatitis.
Münch. Med. Wschr. 116 (1974) 1031
- 162) STROHM W. D.:
Laboratoriumsdiagnostische Unterschiede zwischen
Hepatitis A und B.
Dtsch. Med. Wschr. 101 (1976) 14

- 163) SUDIN B., V. VITTAL, D. DOURDOUREKAS, N. SHOBASSY,
H. AINIS:
Immunglobulins and autoantibody response in acute
and chronic liver disease.
Am. J. Med. 57 (1974) 546
- 164) TOMASI T. B., W. A. TISDALE:
Serum Gamma Globulins in acute and chronic liver
disease.
Nature 201 (1964) 834
- 165) THOMPSON R. A., R. CARTER, R. STOKES, A. H. GEDDES,
A. D. GÖDALL:
Serum immunoglobulins, compliment-component-levels
and autoantibodies in liver disease.
Clin. exp. Immun. 14 (1973) 335
- 166) VERME G., F. BONINO:
Laboratory differential diagnosis between acute,
chronic persistent chronic active hepatitis and
cirrhosis.
Dig. Vol. 8, Nr. 5, 6 (1973)
- 167) VIDO I., E. WILDHIRT:
Transaminasenaktivität bei chronischer Hepatitis
und Leberzirrhose.
Münch. Med. Wschr. 111 (1969) 277
- 168) VIDO I., E. SCHMIDT, F. W. SCHMIDT:
Prinzipien der Funktionsdiagnostik akuter und
chronischer Leberentzündungen.
Klinikarzt 4 (1975) 129

- 169) VORLAENDER K. L.:
Praxis der Immunologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1976)
- 170) WEISE H. J.:
Zur gegenwärtigen Kenntnis der Epidemiologie der
Virushepatitis.
Z. f. Allgemeinmed. 8 (1972) 365
- 171) WEWALKA F.:
Leberzirrhose und Serumproteine mit besonderer
Berücksichtigung atypischer Fälle.
Wien. Z. f. Inn. Med. 42 (1961) 85
- 172) WIDHIRT E.:
Serumeiweißveränderungen in der Diagnostik von
Lebererkrankungen.
Dtsch. Med. Wschr. 23 (1972) 234
- 173) WOLKO K., H. KUJAWA, U. MACKIEWICZ, W. KIZKA:
Prognostic Value of Immunoglobulin determination
in Protected Forms of Virus Hepatitis.
Polski, Tygodnik Lekarski XXVII 48 (1973) 1883
- 174) WUHRMANN F.:
Aktuelle klinische Probleme bei Leber- und Nieren-
leiden.
Med. Welt Nr. 16/17 (1968) 1040 - 1088
- 175) ZIMMERMANN S., J. LEWICKI:
Klinische Bedeutung der quantitativen Immunglobu-
linbestimmung.
Fol. Haem. Leipz. 5 (1974) 765

176) ZIMMERMANN S., K. H. KRATSCH:

Quantitative Immunglobulinbestimmung bei Leber-
erkrankungen.

Dtsch. Z. f. Verdauungs-Stoffwechselkrankh. 1/2
(1972) 119

Lebenslauf

Am 9. 3. 1947 wurde ich als Sohn des Postamtmannes Hermann Zettl und seiner Frau Anna geboren.

1953 bis 1958 Besuch der Volksschule in Tirschenreuth.
Von 1958 bis 1960 Besuch des Gymnasiums in Tirschenreuth.
Ab 1960 Besuch des Joh. Kepler-Gymnasiums in Weiden, dort 1968 Abitur. Im Wintersemester 1968/69 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. 1974 legte ich das Staatsexamen an der selben Universität ab. 1976 erhielt ich die Approbation als Arzt. Von 1976 bis 1977 diente ich als Stabsarzt an der Sanitätsakademie der Bundeswehr.

1977 bis 1978 war ich als wissenschaftlicher Assistent bei Professor Dr. med. Burkhardt in der Abteilung für Knochenmarktsdiagnostik an der Universitätsklinik München tätig. Seit 1978 arbeite ich als wissenschaftlicher Assistent bei Professor Dr. med. E. Buchborn in der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München.

